

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-216882

(43) 公開日 平成9年(1997)8月19日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 3		C 0 7 D 471/04	1 0 3 S
A 6 1 K 31/435	A A B		A 6 1 K 31/435	A A B
	A A F			A A F
	A A M			A A M
	A A N			A A N

審査請求 未請求 請求項の数51 OL 外国語出願 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-274909

(22) 出願日 平成8年(1996)10月17日

(31) 優先権主張番号 9 5 1 1 7 5 8 5

(32) 優先日 1995年10月17日

(33) 優先権主張国 ロシア (R U)

(71) 出願人 591082650

イスクラ産業株式会社

東京都中央区日本橋2丁目10番6号

(72) 発明者 ニコライ セラフィモビッチ ゼフィロフ
ロシア連邦, モスコフスカヤ オブラス
ト, ノギンスキー レオン, ポゼロク チ
ェルノゴロフカ, ウリツァ ツェントラル
ナヤ, 22, クバルチーラ 179

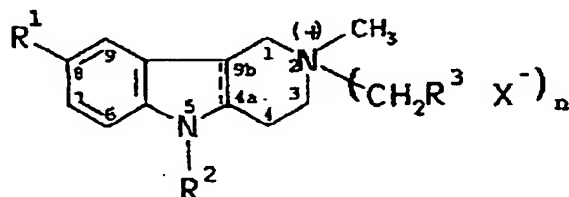
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水素化ピリド〔4, 3-b〕インドール誘導体、その製造法、医薬組成物及び治療方法

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 下記式に示す新規2, 3, 4, 5, -テ
トラヒドロ-及び2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサ
ヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール、2位
に四級化窒素原子を有するその第四級誘導体。



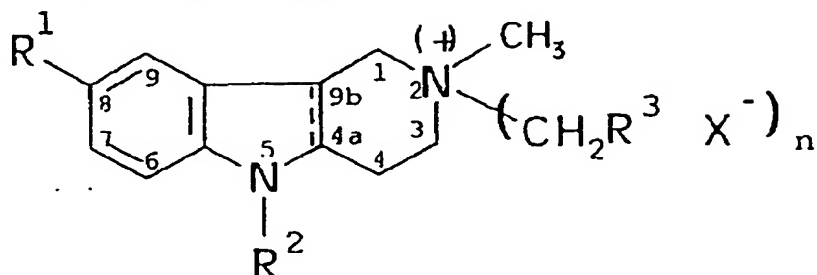
化合物の具体的一例を示すと、2-メチル-8-イソプ
ロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド
〔4, 3-b〕インドール塩酸塩になる。

【効果】 上記の化合物は抗NMDA活性を有し、そし
てグルタミン作用性メディエーター系の関与する病氣、
特に慢性神経変性病、例えばアルツハイマー病、脳虚血
症、てんかん、精神分裂病等の処置に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式Iの2位において四級化窒素原子を有する2-メチル-5, 8-置換化2, 3, 4, 5-テトラ-及び2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒド

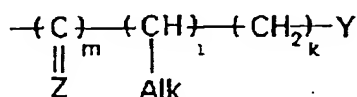
ロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール並びにその第四級塩
【化1】



(式中、
点線及びそれに付属する連続線分
【化2】

(---)

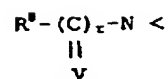
は標準又は二重結合であり； R^1 はH又は低級アルキルであり； R^2 は2-(2-N-メチル-N- R^3 -メチルアミノ)エチル)-5- R^1 -インドリル-3-メチル基(ここで R^1 は上記の通りであり、そして R^3 は以下に定義する通りである)、又は次の一般式の基であり
【化3】



(ここで：YはH、ハロゲン、シクロアルキル、エチニル(任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、又は COOR^4 で β -モノ置換されている(ここで R^4 はH、アルキル、アラルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)である))；又は OR^4 (ここで R^4 は上記に定義の通りである)；アルキルスルホニル；アリールスルホニル； NR^5 R^6 (ここで R^5 及び R^6 は同一又は異なるものであってよく、そしてそれぞれは独立してH；アルキル；シクロアルキル；アラルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)；2-, 3-又は4-ピリジル；アルキルスルホニル；アリールスルホニルであるか；又は R^5 又は R^6 の一方が COR^7 (ここで、 R^7 はH、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アラルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)、2-, 3-又は4-ピリジルである)であるか；又は R^5 及び R^6 は一緒になって次の一般式の基を形成している：

$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---W---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$
(ここで、Wは-O-, $\text{---}(\text{CH}_2)_q$ (ここで $q=0, 1$ 又は2である)又は

【化4】



(ここで R^8 はH、アルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)であり；Vは H_2 又はOであり； $r=0$ 又は1である)；又は R^5 又は R^6 はそれらが付加している窒素原子と一緒に N -フタルイミド基(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ又はテトラ置換されている)を形成している)； COR^9 (ここで R^9 はH、アルキル、アラルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)、OH、アルコキシ基、任意的に置換された N -フタルイミド基を除く上記の NR^5 R^6 、2-, 3-又は4-ピリジルである)； CN ； CHAl_3 (ここで Hal はクロロ、フルオロ又はブロモである)；アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)；2-, 3-及び4-ピリジル(任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている)及びそれに対応する1- R^3 CH_2 -ピリジニウム-2-, -3又は-4の第4級塩(ここで R^3 は上記の通りである)；トリアルキルアンモニウム；シクロアルキルアンモニウム； N -アジニウム及び N -アゾリウムより成る群から選ばれる；ZはO, S又は H_2 である；kは0又は1~4の整数である；l, m及びnは独立して0又は1である；尚：

1) Yは $k+m \geq 2$ 及び $l=0$ のときにのみ、上記の定義のいずれかを有する；

2) $k=l=m=0$ のとき、Yはハロゲン、 CHAl_3 , OR^4 , NR^5 R^6 、アリール、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、 N -アジニウム又は N -アゾリウム以外である；

3) $k=1$ であり、そして $l=m=0$ のとき、Yはハロゲン、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、 N -アジニウム又は N -アゾリウムであり；

4) $k=l=0$, $m=1$ 、そして $Z=0$ のとき、Yはハロゲン、OH, CN , アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキル

であり；

5) $k=1=0$ 、 $m=1$ 、そしてZがSのとき、Yは基 $NR^5 R^6$ (ここで R^6 は水素である)のみであり；

6) $l=0$ のとき、Zは H_2 以外であり；

7) $k=0$ 、そして $l=m=1$ のとき、ZはS以外である； R^3 は基 $-(CH_2)_k-Y'$ である(ここで Y' はYについて定義した通りであり、そしてkは上記の通りである)；尚： $k=0$ のとき、 Y' はハロゲン、 $NR^5 R^6$ 、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外である；Xは薬理的に許容される酸のアニオンである；置換基Aは独立して以下の基から選ばれる：ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ基、 NO_2 、 CN 、 COR^9 (式中、 R^9 はビルジル誘導体を除き上記の通りである)、 CF_3 、 $NR^5 R^6$ (ここで R^5 及び R^6 は上記の通りである)；ただし、

a)

【化5】

==

が二重結合であり、そして $n=0$ なら R^1 がメチルのとき、 R^2 はH、メチル、ベンジル、2-ピリジルメチル、2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル又は3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル以外であり；そして R^1 がHのとき、 R^2 は上記の定義を除き、n-ブチル、シクロヘキシル、ム-クロロベンジル、2-フェニルエチル、2-及び3-ピリジル、1-(2-ピリジル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、1-(3-ピリジル)エチル、1-(6-メチル-3-ピリジル)エチル、ジエチルアミノカルボニル、ヒドロキシメチル、2-メチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、一般式 $R^{10}O-(CH_2)_2-$ の基(ここで R^{10} は C_2-C_4 アルキル、シクロヘキシル又はフェニルである)又は一般式 $R^5 R^6 N-(CH_2)_p-$ の基(ここで $p=2$ であり、そして R^5 及び R^6 はそれぞれエチルであるか、又は R^5 及び R^6 はテトラ-又はペンタメチレンであるか；又は $p=3$ であり、そして R^5 及び R^6 は一緒になって基 $-(CH_2)_2 W(CH_2)_2-$ (ここでWは $-O-$ 、 NCH_3 、 NCH_2 、 C_6H_5 である)である)以外でもある；

b)

【化6】

==

が標準結合であり、そして $n=0$ なら、 R^1 がHのとき、 R^2 はH、メチル、エチル、ベンジル、アセチル、クロロアセチル、又は(N-モルホリノ-、又はN-ベリジノ-又はN,N-ジメチルアミノ)アセチル；3-クロロプロピオニル、3-(N-モルホリノ)プロピオニル又は5-クロロペンタオニル以外であり； R^1 が

チル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、アセチル、2-エチルヘキサノイル、cis-(E)-異性体の場合は(E)-2-ブテノイル、(E)-シナモイル以外である；

c)

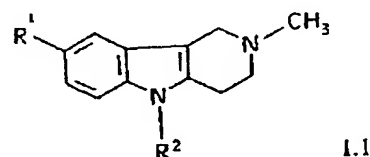
【化7】

==

が二重結合であり、そして $n=1$ のとき、 R^1 及び R^3 はそれぞれHであり、そしてXはヨードであり、 R^2 はH、メチル、エチル又はプロピル以外であり； R^1 及び R^2 のそれぞれがHであり、そしてXがメチルスルフェートのとき、 R^2 はベンジル以外であり； R^1 がH、 R^3 がメチル、それにXがヨードのとき、 R^2 はH以外である； R^1 がメチル、 R^3 がH、そしてXがヨードのとき、 R^2 はH又はメチル以外である； R^1 がH、 R^3 がフェニル、そしてXがクロロのとき、 R^2 はH又はベンジル以外である； R^1 がH、 R^3 がフェニル、そしてXがヨードのとき、 R^2 は3-(N,N,N-トリメチルアンモニウム)プロピルヨード以外である)及び薬理的に許容されるその塩。

【請求項2】 一般式I. 1の2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-6]インドール誘導体である請求項1記載の化合物；

【化8】



(式中、

R^1 は請求項1に定義してある通りであり； R^2 は一般式 $(CH_2)_k-Y$ の基であり(ここでYはH、ハロゲン、シクロアルキル、エチル(任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている。アリールによりモノ置換されている、又は $COOR^4$ により β -モノ置換されている(ここで R^4 は請求項1に定義の通りである))；又は OR^4 (式中、 R^4 は請求項1に定義の通りである)；アルキルスルホニル、アリールスルホニル； $NR^5 R^6$ (式中 R^5 及び R^6 は請求項1に定義の通りである)； COR^9 (式中、 R^9 は請求項1に定義の通りである)； CN 、 $CHAl_3$ (式中、 Hal はクロロ、フルオロ又はブロモである)；アルール(任意的に請求項1において定義した置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)；2-, 3-及び4-ピリジル(任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている)及びそれに対応する1- R^3 - CH_2 -ピリジニウム-2-, -3又は4の第四級塩(ここで R^3 は請求項1が定義の通りである)；トリアルキルアンモニウム；シ

ゾリウム（それぞれ任意的に置換されている）であり；
kは式Iについて請求項1において記載の通りであり；
尚；

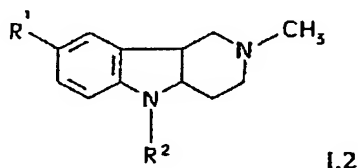
1) k=0のとき、Yはハロゲン、CHaI₃、O R⁴、NR⁵ R⁶、アリール、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり；

2) k=1のとき、Yはハロゲン、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり；ただし、

R¹がメチルのとき、R²はH、メチル、ベンジル、マービリジメチル、2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル又は3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルであり；そしてR¹がHのとき、R²は、上記の定義を除き、n-ブチル、シクロヘキシル、4-クロロベンジル、2-フェニルエチル、2-及び3-ピリジル、1-(2-ピリジル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、1-(3-ピリジル)エチル、1-(6-メチル-3-ピリジル)エチル、ジエチルアミノカルボニル、ヒドロキシメチル、2-メチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、上記の一般式R⁴ O-(CH₂)₂-基、又は請求項2に定義する一般式R⁵ R⁶ N-(CH₂)_p-基以外でもある。

【請求項3】 一般式I. 2の2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕イシンドールの誘導体である請求項1記載の化合物

【化9】

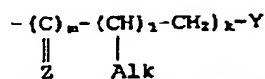


I.2

(式中、

R¹は請求項1に定義の通りであり；R²は次の一般式の基であり、

【化10】



(ここでY, Z, k, l及びmは請求項1に定義の通りである)；尚；

1) k=l=m=0のとき、Yはハロゲン、CHaI₃、OR⁴、NR⁵ R⁶、アリール、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり；

2) k=1であり、そしてl=m=0のとき、Yはハロゲン、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾニウム以外であり；

ロゲン、OH、CN、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり；

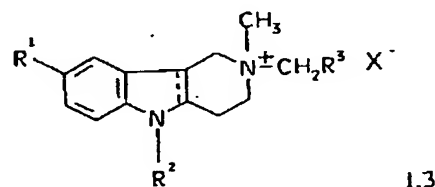
4) k=l=0, m=1、そしてZがSのとき、Yは基NR⁵ R⁶のみであり(ここでR⁶は水素である)；

5) l=0のとき、ZはH₂以外であり；

6) k=0のとき、そしてl=m-1のとき、ZはS以外であり；ただし：R¹がHのときR²はH；メチル；エチル；ベンジル；アセチル；クロロアセチル；(N-モルホリノ、N-ビペリジノ又はN,N-ジエチルアミノ)アセチル；3-クロロプロピオニル；3-(N-モルホリノ)プロピオニル；又は5-クロロペンタノイル以外であり；そしてR¹がメチルのとき、R²はH, 2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、アセチル、2-エチルヘキサノイル、cis(-)-異性体の場合は(E)-2-ブタノイル及び(E)-シナモイル以外である)。

【請求項4】 一般式I. 3の2-メチル-2-R³ CH₂-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-及び2-メチル-2-R³ CH₂-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(2位において回線化窒素原子を有する)の第四級塩である請求項1記載の化合物

【化11】



I.3

(式中、

点線及びそれに付属する連続線分

【化12】



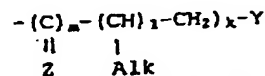
は標準又は二重結合を表わし；R¹及びXは請求項1に定義の通りであり；R²は2-(2-N-メチル-N-R³-メチルアミノ)エチル)-5-R¹-インドリル-3-メチル基(式中R¹及びR³は請求項1に記載の通りである)であり、そしてこの場合

【化13】



は二重結合である；又は次の一般式の基

【化14】



(式中Y, Z, k, l及びmは請求項1に定義の通りである)；尚；

1) Yはk+m≥2及びl=0のときにのみ上記の定義

2) $k=1=m=0$ のとき、Y はハロゲン、CHa1₃, OR⁴, NR⁵ R⁶、アリール、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり；

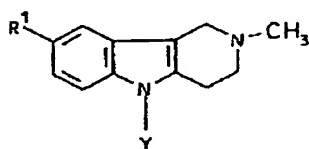
3) $k=1=0$, $m=1$ 、そして $Z=0$ のとき、Y はハロゲン、OH、CN、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり；

4) $k=1=0$, $m=1$ 、そして Z が S のとき、Y は基 NR⁵ R⁶ のみであり、ここで R⁶ は水素であり；

5) $l=0$ のとき、Z は H₂ 以外であり；

6) $k=0$ 、そして $l=m=1$ のとき、Z は S 以外であり；ただし：R¹ 及び R³ がそれぞれ H であり、そして X がヨードのとき、R² は H、メチル、エチル又はプロピル以外であり；R¹ 及び R³ がそれぞれ H であり、そして X がメチルスルフェートのとき、R² はベンジル以外であり；R¹ が H、R³ がメチル、そして X がヨードのとき、R² は H 以外であり；R¹ がメチル、R³ が H、そして X がヨードのとき、R² は H 又はメチル以外であり；R¹ が H、R³ がフェニル、そして X がクロロのとき、R² は H 又はベンジル以外であり；R¹ が H、R³ がフェニル、そして X がヨードのとき、R² は 3-(N, N, N-トリメチルアンモニウム)プロピルヨード以外である。

【請求項5】 一般式 I. 1. 1 の 5-置換化 2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項2記載の化合物：



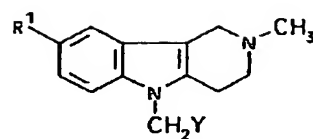
I.1.1

(式中、

R¹ 及び X は請求項1に定義の通りであり；そして Y はシクロアルキル；エテニル（任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、基 COOR⁴ によりモノ置換されている（ここで R⁴ は請求項1に定義の通りである）；2-, 3-及び4-ピリジル（任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている）より成る群から選ばれ；ただし R¹ がメチルのとき、Y は H 以外であり；そして R¹ が H のとき、Y は更にシクロヘキシル、2-及び3-ピリジル以外である）。

【請求項6】 一般式 I. 1. 2 の 5-（置換化メチル）-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項2記載の化合物：

【化16】



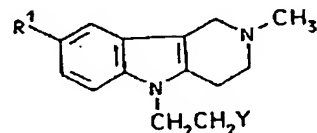
I.1.2

(式中、

R¹ は請求項1に定義の通りであり；Y は H、シクロアルキル；エテニル（任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、COOR⁴ によりβ-モノ置換されている（ここで R⁴ は請求項1に定義の通りである））；CN；CHa1₃（ここで Ha1 はクロロ、フルオロ、又はブロモである）；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；アリール（任意的に請求項1に記載の置換基 A によりモノ、ジ又はトリ置換されている）；2-, 3-及び4-ピリジル（任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている）より成る群から選ばれ；ただし：R¹ がメチルのとき、Y は H、フェニル、2-ピリジル以外であり；R¹ が H のとき、Y は OH 及びクロロフェニル以外でもある）。

【請求項7】 一般式 I. 1. 3 の 5-（2-置換化エチル）-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項2記載の化合物：

【化17】



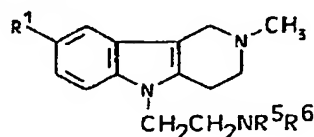
I.1.3

(式中、

R¹ は請求項1に定義の通りであり；R² は請求項2に定義の通りであり；ただし：R¹ がメチルのとき、Y はジメチルアミノ基、6-メチル-3-ピリジル又は-4-ピリジル以外であり；R¹ が H のとき、Y は、上記の定義を除き、フェニル、2-ピリジル、請求項1記載の OR¹⁰, R⁵ R⁶ N（式中、R⁵ 及び R⁶ はそれぞれエチルであるから又は R⁵ 及び R⁶ は一緒になってテトラ-又はペンタメチメンである）。

【請求項8】 一般式 I. 1. 3. 1 の 5-（2-N-R⁵-N-R⁶-アミノエチル）-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項7記載の化合物：

【化18】



I.1.3.1

(式中、

R¹, R⁵ 及び R⁶ は請求項1に定義の通りであり；た

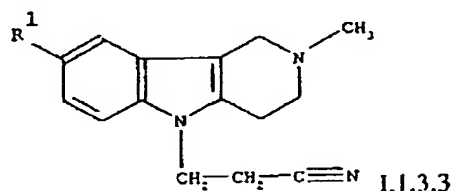
てメチルを表わすことはできず; R^1 がHのとき、 R^5 及び R^6 は更に一緒になってメチル又はエチルを表わすことができず、又は R^5 及び R^6 は一緒になってテトラ又はペンタメチレン以外である)。

【請求項9】 前記一般式 I. 1. 3の5-(2-, 3-又は4-ピリジエチル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項7記載の化合物 (I. 1. 3. 2): (式中、

R^1 は請求項1に記載の通りであり; Yは2-, 3-又は4-ピリジル (任意的に低級アルキルによりモノ-又はジ置換されている); ただし: R^1 がメチルのとき、Yは6-メチル-3-ピリジル又は4-ピリジル以外であり; そして R^1 がHのとき、Yは2-ピリジル以外でもある)。

【請求項10】 一般式 I. 1. 3. 3の2-メチル-5-(2-ジアノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項7記載の化合物:

【化19】

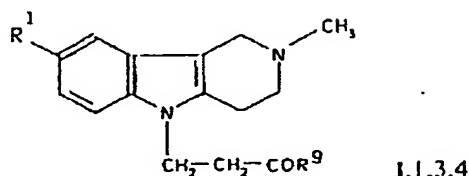


(式中、

R^1 は請求項1に記載の通りである)。

【請求項11】 一般式 I. 1. 3. 4の5-(2-COR⁹-エチル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項7記載の化合物:

【化20】

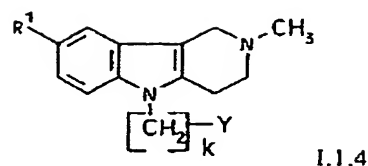


(式中、

R^1 は請求項1に記載の通りであり; R^9 はOH、アルコキシ、 NR^5 R^6 (ここで R^5 及び R^6 はスタルイミド基を除き、請求項1に記載の通りである) である)。

【請求項12】 一般式 I. 1. 4の5-(ω -置換化アルキル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項2記載の化合物:

【化21】

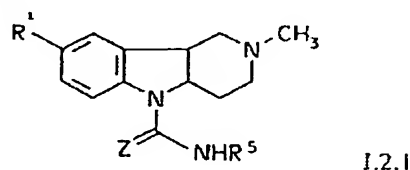


(式中、

R^1 は請求項1に記載の通りであり; Yは請求項2に記載の通りであり; kは3又は4を表わし; ただし: R^1 がメチルそしてk=3のとき、Yはジメチルアミノ基以外であり; R^1 がHそしてk=3のとき、Yは基N(CH₂CH₂)₂W以外であり (ここでWはO, NCH₃ 又はNCH₂Phである)、そしてk=4のとき、YはH以外である)。

【請求項13】 一般式 I. 2. 1の5-[N-置換化(チオ)カルボモイル]-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項3記載の化合物:

【化22】

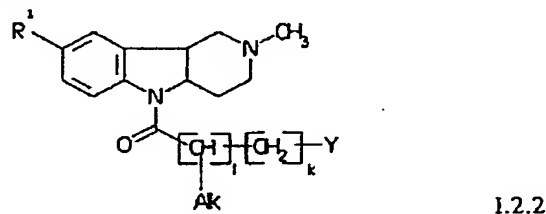


(式中、

R^1 及び R^5 は請求項1に記載の通りであり; ZはO又はSである)。

【請求項14】 一般式 I. 2. 2の5-(α -(ω -置換化アルカノイル)-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項3記載の化合物

【化23】

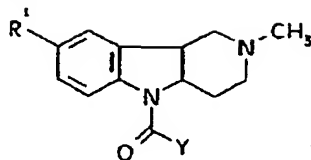


(式中、

R^1 は請求項1に記載の通りであり; Y, k及びlは請求項3に記載の通りであり; ただし: R^1 がH、そしてl=0のとき、Yはk=1のときはH, N, N-ジエチルアミノ又はN-ピペリジノ基以外; k=1又は2のときはN-モルホリノ基以外; そしてk=1, 2又は4のときはクロロ以外であり; そして R^1 がメチルのとき、Yはk=1=l=0のとき又はk=4そしてl=1、そしてAlkがエチルのときはH以外である)。

【請求項15】 一般式 I. 2. 2. 1の5-アシル-置換化-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールで

【化24】

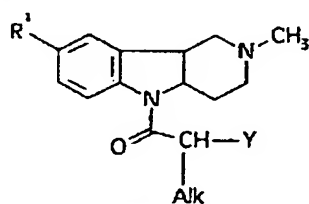


1.2.2.1

(式中、
R¹ は請求項1に記載の通りであり；YはH；シクロアルキル；エテニル（任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、COOR⁴ によりβ-モノ置換されている（ここでR⁴ は請求項1に記載の通りである）；OR⁴（式中R⁴ はHを除く、請求項1に記載の通りである）；NR⁵ R⁶（式中、R⁵ 及びR⁶ は請求項1に記載の通りである）；COR⁹（式中、R⁹ はOH基を除く、請求項1に記載の通りである）；CHAl₃（式中、Halはクロロ、フルオロ又はブロモである）；アリール（任意的に請求項1記載の置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている）；2-, 3-及び4-ピリジル（任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている）；及びそれに対応する1-R³CH₂-ピリジウム-2-, -3又は-4の第四級塩（ここでR³ は請求項1に記載の通りである）より成る群から選ばれ；ただしR¹ がメチルのとき、Yは*cis*-(α)-異性体の場合は(E)-アプロベニル-1以外又は(E)-2-フェニルエテニル以外である)。

【請求項16】 一般式I. 2. 2. 2の5-(α -置換化アルカノイル)-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項14記載の化合物

【化25】

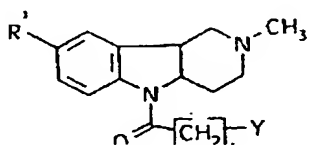


1.2.2.2

R¹ は請求項1に記載の通りであり；Yは請求項2記載の通りである)。

【請求項17】 一般式I. 2. 2. 3の5-(ω -置換化アルカノイル)-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項14記載の化合物

【化26】

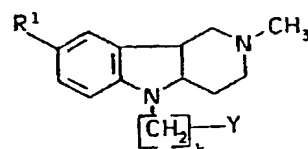


(式中、

R¹ は請求項1記載の通りであり；Yは請求項2記載の通りであり；kは1~4の整数を表わし；ただし：R¹ がHのとき、Yはk=1のときH, N, N-ジエチルアミノ又はN-ピペリジノ以外；k=1又は2のときN-モルホリノ基以外；そしてk=1, 2又は4のときクロロ以外であり；そしてR¹ がメチルそしてk=1のとき、YはH以外である)。

【請求項18】 一般式I. 2. 3の5-(ω -置換化アルキル)-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールである請求項3記載の化合物

【化27】



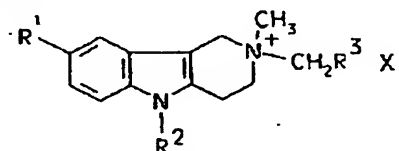
1.2.3

(式中、

R¹ は請求項1記載の通りであり；kは0~4の整数であり；YはH；エテニル（任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されており、アリールによりモノ置換されており、又はCOOR⁴ によりβ-モノ置換されており、ここでR⁴ は請求項1記載の通りである）；CF₃；OR₄（式中、R⁴ は請求項1記載の通りである）；NR⁵ R⁶（式中、R⁵ 及びR⁶ は請求項1記載の通りである）；ただし：R¹ がHのとき、YはH以外であり（k=1又は2のとき）又はフェニル以外であり（k=1のとき）；そしてR¹ がメチルのとき、YはCF₃（k=1のとき）以外であり；そしてジメチルアミノ基（k=2又は3のとき）以外である)。

【請求項19】 一般式I. 3. 1の2-メチル-2-R³CH₂-2, 3, 4, 5, -テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール（2位に四級化窒素原子を有する）の第四級塩である請求項4記載の化合物

【化28】



1.3.1

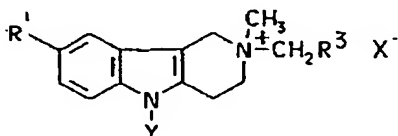
(式中、

R¹, R², R³ 及びXは請求項1に記載の通りであり；ただしR¹ 及びR³ のそれぞれがH, そしてXがヨードのとき、R² はH、メチル、エチル又はプロピル以外であり；R¹ 及びR³ がH, そしてXがメチルスルフェートのとき、R² はベンジル以外であり；R¹ がH, R³ がメチル、そしてXがヨードのとき、R² はH以外であり；R¹ がメチル、R³ がH, そしてXがヨードのと

フェニル、そしてXがクロロのとき、 R^2 はH又はベンジル以外であり； R^1 がH、 R^3 がフェニル、そしてXがヨードのとき、 R^2 は3-(N, N, N-トリメチルアンモニウム)プロピルヨージド以外である。

【請求項20】 一般式I. 3. 1. 1の5-(未)置換化2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの第四級塩である請求項19記載の化合物：

【化29】



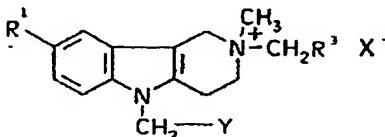
I.3.1.1

(式中、

R^1 , R^3 及びXは請求項1記載の通りであり；YはH；シクロアルキル；エチニル（任意的に、低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、 $COOR^4$ によりβ-モノ置換されている、ここで R^4 は請求項1記載の通りである）；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；CN； COR^9 （ここで R^9 は請求項1記載の通りである）；2-, 3-又は4-ピリジル（任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている）；及び1- R^3 CH_2 -ピリジニウム-2, -3又は-4の適当な第四級塩（ここで R^3 は上記の通りである）より成る群から選ばれ；ただし： R^1 及びYがそれぞれH、そしてXがクロロのとき、 R^3 はフェニル以外であり； R^3 及びYがそれぞれH、そしてXがヨードのとき、 R^1 はメチル以外である）。

【請求項21】 一般式I. 3. 1. 2の5-(置換化メチル)-2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの第四級塩である請求項19記載の化合物

【化30】



I.3.1.2

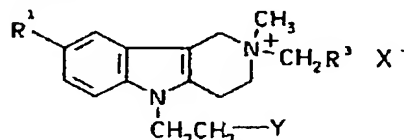
(式中、

R^1 , R^3 及びXは請求項1記載の通りであり；YはH、シクロアルキル、エチニル（任意的に、低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換され、アリールによりモノ置換され、 $COOR^4$ によりβ-モノ置換されており、ここで R^4 は請求項1に記載の通りである）；CN； $CHaI_3$ （ここでHaIはクロロ、フルオロ又はブロモである）；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；アリール（任意的に請求項1記載の置換基Aによ

R^4 は請求項1記載の通りである）； COR^9 （ここで R^9 は請求項1記載の通りである）； COR^9 （ここで R^9 は請求項1記載の通りである）；2-, 3-及び4-ピリジル（任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている）及びそれと対応する1- R^3 CH_2 -ピリジニウム-2, -3又は-4の第四級塩（ここで R^3 は請求項1記載の通りである）；ただし： R^1 及び R^3 がそれぞれH、そしてXがヨードのとき、又は R^1 がメチル、そして R^3 がH、そしてXがヨードのとき、YはH以外であり；そして R^1 及び R^3 がそれぞれH、そしてXがメチルスルフェートのとき、又は R^1 がH、 R^3 がフェニル、そしてXがクロロのとき、Yはフェニル以外である）。

【請求項22】 一般式I. 3. 1. 3の5-(2-置換化エチル)-2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの第四級塩である請求項19記載の化合物

【化31】



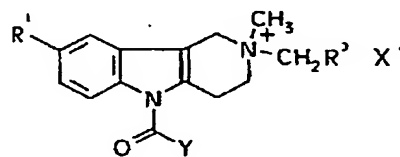
I.3.1.3

(式中、

R^1 , R^3 及びXは請求項1に前記した通りであり；YはCN, $COOA1k$ ；2-, 3-又は4-ピリジル（任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている）及びそれに対応する1- R^3 CH_2 -ピリジニウム-2, -3又は-4の第四級塩（ここで R^3 が請求項1記載の通りである）より成る群から選ばれる；ただし： R^1 及び R^3 はそれぞれH、そしてXはヨードであり、YはH以外である）。

【請求項23】 一般式I. 3. 1. 4の5-アシル-2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの第四級塩である請求項19記載の化合物

【化32】

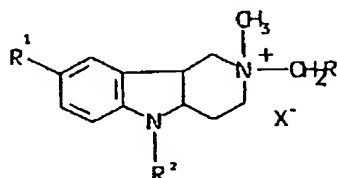


I.3.1.4

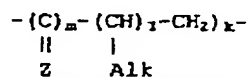
(式中、

R^1 , R^3 及びXは請求項1に記載の通りであり；Yはシクロアルキル；エチニル（任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換され、アリールによりモノ置換され、 $COOR^4$ によりβ-モノ置換され、ここで R^4 は請求項1記載の通りである）； $CHaI_3$ （ここでHaIはクロロ、フルオロ又はブロモである）；アリール

【化33】



【化34】



【請求項28】 2, 8-ジメチル-5-(2-カルボキシエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-

【請求項34】 以下の化合物である請求項16記載の化合物：cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-ブロモプロピオニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b

ール 塩酸塩;又はcis-(±)-2,8-ジメチル-5-(2-(4-メチル-1-ピリジニウム)プロピオニル)-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールプロミド。

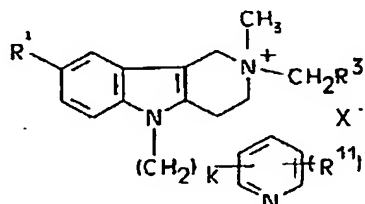
【請求項35】 以下の化合物である請求項17記載の化合物: cis-(±)-2,8-ジメチル-5-クロロアセチル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール塩酸塩; cis-(±)-2,8-ジメチル-5-メトキシアセチル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール塩酸塩; cis-(±)-2,8-ジメチル-5-(N-ピロリジノアセチル)-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール; cis-(±)-2,8-ジメチル-5-(4-メチル-1-ピリジヌマセチル)-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールクロクド;又はcis-(±)-2,8-ジメチル-5-(3-カルボキシプロピオニル)-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール。

【請求項36】 cis-(±)-2-メチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール三塩酸塩である請求項18記載の化合物。

【請求項37】 cis-(±)-2,8-トリメチル-5-n-カルバモイル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドリウムヨージドである請求項24記載の化合物。

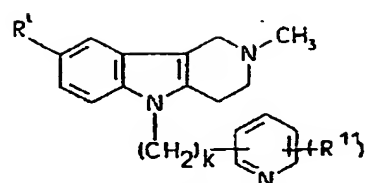
【請求項38】 次式の5-(ω-ピリジルアルキル)-2-メチル-2-R³CH₂-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(2位に四級化窒素原子を有する)のモノ-四級化第四級塩を特異的に調整するための方法であって

【化35】



(式中、R¹、R³及びXは請求項19記載の通りであり; R¹¹は低級アルキルであり、Kは1~4の整数であり、tは0,1又は2である): 次の式の化合物

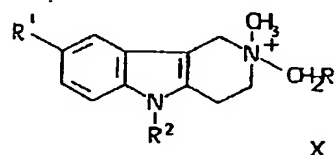
【化36】



(式中、R¹、R¹¹、k及びtは上記の通りである)を式R³CH₂X(式中、R³及びXは請求項1に前記した通りである)の等モル量のアルキル化剤と、この出発材料を溶解せしめるが、形成すべきモノ-四級化塩は溶解しない不活性溶媒(例えばヘキサン、ベンゼン、エーテル等の特許請求の範囲)の中で反応させ、且つこの工程で室温で実施することを特徴とする方法。

【請求項39】 式1.3.1の5-置換化2-メチル-2-R³CH₂-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(2位において四級化窒素原子を有する)の第四級塩を調製するための方法であって:

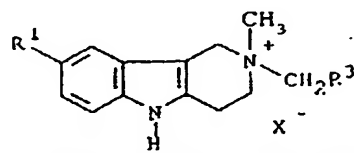
【化37】



(式中、R¹、R³及びXは請求項19記載の通りであり; R²は(CH₂)₂-CN、-(CH₂)₂-COOA¹k、-CONHR⁵(式中、R⁵はアルキル、シクロアルキル又はアリールである)又はCOR¹²はアルキル又はアルコキシ基である)

次式の化合物

【化38】



(式中、R¹及びR³並びにXは上記の通りである)を式CH₂=CH-Y(ここでYはCN又はCOOA¹kである)、酸ハライド又は酸無水物の活性化オレフィンからそれぞれ選ばれる求電子試薬と、非求核試薬の存在下で反応させることを特徴とする方法。

【請求項40】 R²が-(CH₂)₂-CN又は-(CH₂)₂-COOA¹kのとき、使用する求電子アルキル化試薬を過剰で採用する式CH₂=CH-Y(式中、YはCN又はCOOA¹kである)の活性化をオレフィンとし、その工程を0.5~5mol%で採用する非求核試薬塩基としての高度塩基性・立体障害型第三アミン(例えばエチルジイソプロピルアミン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン、DBU等)の存在下で、周囲温度から反応混合物の沸点に範囲する温度で実施することを特徴とする方法。

求電子アルキル化試薬を過剰量で採用する式 $R^5-N=C=O$ のイソシアネートとし（ここで R^5 は請求項39記載の通りである）、そして工程を0.5～5mol %の量で採用する立体障害型第三アミンである非求核塩基（例えばエチルジイソプロピルアミン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、DBU等）の存在下で、周囲温度から反応混合物の沸点に範囲する温度で実施することを特徴とする方法。

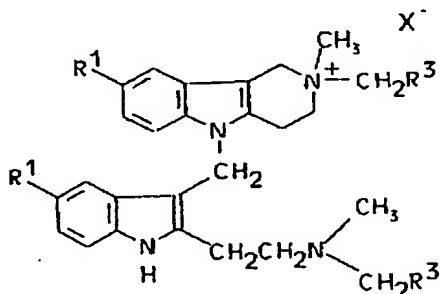
【請求項42】 R^2 が COR^{12} のとき（ここで R^{12} はアルキル又はアルコキシ基である）、使用する求電子試薬を式 $R^{12}COX^1$ の酸ハライド又は酸素水物とし（ここで R^{12} は上記の通りであり、 X^1 はハロゲン又は $R^{12}COO$ 基である）、しかも非求核塩基を当量で使用することを特徴とする、請求項39の記載の方法。

【請求項43】 使用する非求核塩基を高級・第三アミン（例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、DBU等）とし、その工程を周囲温度から反応混合物の沸点の範囲の温度で実施することを特徴とする方法。

【請求項44】 使用する求電子試薬を過剰量で採用する式 $(R^{12}CO)_2O$ （式中、 R^{12} はアルキルである）のカルボン酸無水物とし、そして使用する非求核塩基を対応のカルボン酸のアルカリ金属（例えばナトリウム又はカリウム）、又はアルカリ金属（例えばナトリウム又はカリウム）炭酸塩とし、そして工程を50℃から反応混合物の沸点の範囲の温度で実施することを特徴とする方法。

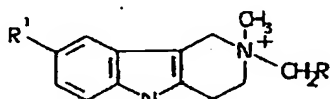
【請求項45】 式I. 3. 1. 2の2-メチル-2- $R^3-CH_2-8-R^1-5-(5-R^1-2-R^3-CH_2-NMe-(CH_2)_2-インドリル-3-メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]$ インドールの第四級塩を調製するための方法であって

【化39】



（式中、 R^1 R^3 及び X は請求項19記載の通りである）、次式の化合物

【化40】



（式中、 R^1 R^3 及び X は上記の通りである）を加熱しながら極性溶媒中で非求核塩基と反応させることを特徴とする方法。

【請求項46】 使用する非求核塩基を0.5モル当量の高度・塩基性主体障害型第三アミン（例えばエチルジイソプロピルアミン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、DBU等）とすることを特徴とする、請求項45記載の方法。

【請求項47】 前記方法を極性溶媒、例えばピリジン、DMFA、HMPA等中で実施することを特徴とする請求項45記載の方法。

【請求項48】 前記方法をピリジンの中で実施することを特徴とする請求項47記載の方法。

【請求項49】 前記方法と50℃～150℃の温度において、又は反応混合物の沸点において実施することを特徴とする、請求項45記載の方法。

【請求項50】 病原性メカニズムがグルタミン酸ニューロメジエーター系に關与する病気の処理の方法であって、治療的に有効な量のNMDA拮抗量である化合物を患者に投与することを含んで成り、この使用するNMDA拮抗量を請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩とする、方法。

【請求項51】 治療的に有効な量の活性剤及び1又は複数種の薬理学的に許容される補助添加剤を含んで成る薬理組成物であって、使用する活性剤を請求項1記載の式Iの化合物又はその薬理学的に許容される塩とすることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は薬理活性を有する新規の水素化ピリド〔4, 3-b〕インドール誘導体に関する。特に、本発明は置換化テトラ及びヘキサヒドロピリド

〔4, 3-b〕インドール及びその薬理学的に許容される塩、その調製方法、前記化合物を含んで成る薬理組成物、並びに様々な病気、とりわけ神経変性症、例えばNMDA-レセプターに対する影響に基づき、そしてその結果としてグルタミン酸作用性ニューロメジエーター系活性に基づくアルツハイマー病（AD）の処置の方法に関する。

【0002】NMDA-レセプターは中枢及び抹消神経系におけるグルタミン酸レセプターの副分類を代表し、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）である最も特異的な拮抗因子である。レセプター・イオノファ複合体の形成において、NMDAレセプターはニューロン腫のカルシウム輸送管と結びつき、その神経障害、例えば虚血性低酸素症、低血糖症、痙攣状態、脳傷害及び慢性神経変性障害（とりわけAD、ハンチントン病、ラチスム、筋萎縮性側索硬化症の病因におけるその役割が決定される〔J.W.McDonald, M.V.Johnston-Brain Res. Rev., 1990, v. 15 p 41-70（及びその中で引用され

可能性はNMDA-レセプターの特異的な拮抗因子の偉大な薬理学的重要性を決定する。現在、多くのNMDA拮抗因子が抗うつ剤 [J.Maj, V.Klimek, Z. Rgoez, G.Skuzza-Pol. J.Pharmacol., 1993, v.45, pp. 549-593; R.Trullas, P.Skolnic-Eur. J.Pharmacol., 1990, v.185, No.1, pp. 1-10]、拮抗剤 [R.W.Dunn, R.Corbet, L.L.Martin, J.F.Payack, L.Laws.Ricker, C.A.Wilmot, D.K.Rush, J.F.Cornfeldt, S.Fielding-Prog. Clin. Biol. Res., 1990, v.361, (Curr. Future Trends Anticonvulsant Anxiety, Stroke Ther.), pp.495-512]、鎮痙製剤 [J.M.Ferkany, W.J.Krezotarski-Prog. Clin. Biol. Res., 1990, v.361, (Curr.Future Trends Anticonvulsant Anxiety, Stroke Ther.), pp. 525-541; W.J.Schmidt, B.Zadow, B.D.Kretschmer-Aminoacids, 1991, v.1, No.2pp.225-237]及びニューロプロテクター [S.Fielding, J.Wilker J.C.Chernack, V.Ramizer, C.A.Wilmot, M.L. Cornfeldt, K.A.Rudolph, L.L.Martin, J.F.Payck, D.K.Rush-Prog. Clin. Biol. Res., 1990, v.361, pp.495-512 (Curr.Future Trends Anticonvulsant Anxiety, Stroke Ther.); T.Nakao, A.Nishiyama, H.Tanaka, Y.Morimoto, S.Takehara-Pat.Jap.04, 257, 589 [92, 257, 589] (C07D495/14) 1991年2月12日]として提唱されている。

【0003】多くの神経病(例えばAD、ハンチントン舞踏病、萎縮性側索硬化症及び脳虚血症)は興奮性中毒症 (excitotoxicaction)に関連する (Excitatory AminoAcids and Drug Research, ED, M.R.Szewczak & N.J.Hrib, Alan R.Liss, Inc., New York, 1989, p.380; The NMDA Receptor, EDS.Watkins & CollingridgeG., 1989, IRL Press)。前記メカニズムに従い、グルタミン酸によるNMDA-レセプターの長期活性化を経たニューロンの過剰興奮は細胞に至るカルシウムイオンの過剰輸送をもたらす、それは神経細胞の破壊を最終的に及ぼすいくつかの病理代謝過程を開始させる (D.W.Choi, Neurone, 1988, v.1 pp.623-634)。特に、ADの場合ニューロンの大量破壊は以下のように起こると考えられる。ニューロンにおける神経変性過程及ぼす神経毒因子は内性オリゴペプチドβ-アミロイドであり、これはADを患う患者の脳表層上に自由に載った神経パッチに含まれている (A.T.Prelli-J.Neurochem, 1988, v.51, p.648; y.v.Vanker-Science, 1990, v.250, p.279)。最近の研究者によれば、β-アミロイドは、NMDA-レ

セプター系を介して及ぼされるグルタミン酸興奮作用を実質的に高める (Kohら、Brain Res., 1990, v.533, p.315; Mattsonら、J.Neurosci, 1992, v.12, p.376)。

上記の結果、正常な条件下では無毒であるグルタミン酸メディエーターの濃度は高まるβ-9ミロイダーゼの条件下で、ニューロンに対して毒性となり、それ故その破壊を及ぼす。

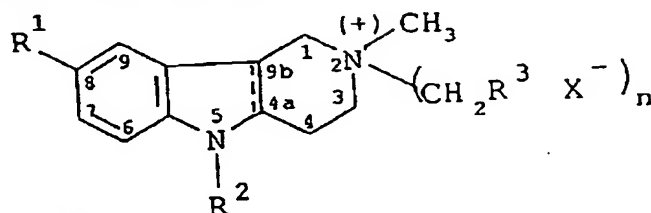
【0004】従って、β-アミロイドの神経毒作用が生ずるのを防ぐことのできる有効な脳NMDA-レセプター拮抗因子の探索は広域スペクトルを有するニューロプロテクターの生成への本来的、且つ発展した手法と考えられる。

【0005】発明の概要

抗NMDA活性をもつ新規化合物の探索に対して実施された試験の結果、本発明者は上記のタイプの活性を示すテトラ-及びヘキサ-ヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール誘導体の遺大なるグループを発見した。本発明は新規の2-メチル-5, 8-置換化2, 3, 4, 5-テトラ-及び2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール、2位において四級化窒素を有するその第四級誘導体、並びに本発明の観点の一つを代表する以下に記載のその薬理学的に許容される塩に関する。

【0006】本発明の別の観点は前記化合物を調製するための方法である。本発明の更なる観点の病気を処理する方法であり、それは患者に有効な量の式Iの化合物又はその薬理学的に許容される塩を投与することを含んで成る。特に、本発明はグルタミン酸作用メディエーター系における障害、例えば神経変性病(とりわけAD、ハンチントン舞踏病)、脳虚血症、てんかん、精神分裂症、及びいくつかの臨界状態(血管痙攣、脳障害、麻痺)に病因が関連する病気の処理に関する。本発明の更なる観点は治療的に有効な量の本発明に係る化合物及び治療的に許容される不活性な補助剤、例えば担体、充填剤等を含む薬理組成物にある。

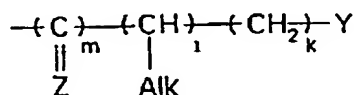
【0007】本発明の目的は、一般式Iを有する(2位において四級化窒素原子を有する)新規の2-メチル-5, 8-置換化2, 3, 4, 5-テトラ-及び2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール並びにその第四級塩【化41】



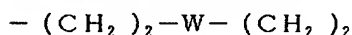
(式中、点線及びそれに付属する連続線分

(---)

であり; R^2 は2-(2-N-メチル-N- R^3 -メチルアミノ)エチル)-5- R^1 -インドリル-3-メチル基(ここで R^1 は上記の通りであり、そして R^3 は以下に定義する通りである)、又は次の一般式の基であり【化43】

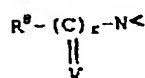


(ここで: YはH、ハロゲン、シクロアルキル、エテニル(任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、又は COOR^4 で β -モノ置換されている(ここで R^4 はH、アルキル、アラルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)である));又は基 OR^4 (ここで R^4 は上記に定義の通りである);アルキルスルホニル;アリールスルホニル; $\text{NR}^5 \text{R}^6$ (ここで R^5 及び R^6 は同一又は異なるものであってよく、そしてそれぞれは独立してH;アルキル;シクロアルキル;アラルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている);2-, 3-又は4-ピリジル;アルキルスルホニル;アリールスルホニルであるか;又は R^5 又は R^6 の一方が COR^7 (ここで、 R^7 はH、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アラルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)、2-, 3-又は4-ピリジルである)であるか;又は R^5 及び R^6 は一緒になって次の一般式の基を形成している:



(ここで、Wは-O-, $\text{---}(\text{CH}_2)_q$ (ここで $q=0, 1$ 又は2である)又は

【化44】



(ここで R^8 はH、アルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)であり;Vは H_2 又はOであり; $r=0$ 又は1である);又は R^5 又は R^6 はそれらが付加している窒素原子と一緒にN-フタルイミド基(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ又はテトラ置換されている)を形成している); COR

9 (ここで R^9 はH、アルキル、アラルキル、アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)、OH、アルコキシ基、任意的に置換されたN-フタルイミド基を除く上記の $\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、2-, 3-又は4-ピリジルである);CN; CHAl_3 (ここでHalはクロロ、フルオロ又はブロモである);アリール(任意的に以下に定義する置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている);2-, 3-

又はジ置換されている)及びそれに対応する1- R^3 CH_2 -ピリジニウム-2-, -3又は-4の第4級塩(ここで R^3 は上記の通りである);トリアルキルアンモニウム;シクロアルキルアンモニウム;N-アジニウム及びN-アゾリウムより成る群から選ばれる;

【0008】ZはO, S又は H_2 である;kは0又は1~4の整数である;l, m及びnは独立して0又は1である;尚:

1) Yは $k+m \geq 2$ 及び $l=0$ のときにのみ、上記の定義のいずれかを有する;

2) $k=1=m=0$ のとき、Yはハロゲン、 CHAl_3 , OR^4 , $\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、アリール、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外である;

3) $k=1$ であり、そして $l=m=0$ のとき、Yはハロゲン、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウムであり;

4) $k=1=0$, $m=1$ 、そして $Z=O$ のとき、Yはハロゲン、OH, CN, アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり;

5) $k=1=0$, $m=1$ 、そしてZがSのとき、Yは基 $\text{NR}^5 \text{R}^6$ (ここで R^6 は水素である)のみであり;

6) $l=0$ のとき、Zは H_2 以外であり;

7) $k=0$ 、そして $l=m=1$ のとき、ZはS以外である; R^3 は基 $\text{---}(\text{CH}_2)_k\text{---Y'}$ である(ここでY'はYについて定義した通りであり、そしてkは上記の通りである);

【0009】尚: $k=0$ のとき、Y'はハロゲン、基 $\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外である;Xは薬理的に許容される酸のアニオンである;置換基Aは独立して以下の基から選ばれる:ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ基、 NO_2 , CN, COR^9 (式中、 R^9 はピリジル誘導体を除き上記の通りである)、 CF_3 , $\text{NR}^5 \text{R}^6$ (ここで R^5 及び R^6 は上記の通りである);

【0010】ただし、

a)

【化45】

二二二

が二重線であり、そして $n=0$ なら R^1 がメチルのとき、 R^2 はH、メチル、ベンジル、2-ピリジルメチル、2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル又は3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル以外であり;そして R^1 がHのとき、 R^2 はは上記の定義を除き、n-ブチル、シクロヘキシル、ム-クロロ

ル、1-(2-ピリジル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、1-(3-ピリジル)エチル、1-(6-メチル-3-ピリジル)エチル、ジエチルアミノカルボニル、ヒドロキシメチル、2-メチル-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、一般式 $R^1O-(CH_2)_2-$ の基(ここで R^1 は C_2-C_4 アルキル、シクロヘキシル又はフェニルである)又は一般式 $R^5R^6N-(CH_2)_p-$ の基(ここで $p=2$ であり、そして R^5 及び R^6 はそれぞれエチルであるか、又は R^5 及び R^6 はテトラ-又はペンタメチレンである;又は $p=3$ であり、そして R^5 及び R^6 は一緒になって基 $-(CH_2)_2W(CH_2)_2-$ (ここで W は $-O-$, NCH_3 , $NCH_2C_6H_5$ である)である)以外でもある;

b)

【化46】

==

が標準結合であり、そして $n=0$ なら、 R^1 がHのとき、 R^2 はH、メチル、エチル、ベンジル、アセチル、クロロアセチル、又は(N-モルホリノ-、又はN-ビペリジノ-又はN, N-ジメチルアミノ)アセチル;3-クロロプロピオニル、3-(3-モルホリノ)プロピオニル又は5-クロロペンタオニル以外であり; R^1 がメチルのとき、 R^2 はH, 2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、アセチル、2-エチルヘキサノイル、cis-(-)異性体の場合は(E)-2-ブテノイル、(E)-シンナモイル以外である;

c)

【化47】

==

が二重結合であり、そして $n=1$ のとき、 R^1 及び R^3 はそれぞれHであり、そしてXはヨードであり、 R^2 はH、メチル、エチル又はプロピル以外であり; R^1 及び R^2 のそれぞれがHであり、そしてXがメチルスルフェートのとき、 R^2 はベンジル以外であり; R^1 がH、 R^3 がメチル、そしてXがヨードのとき、 R^2 はH以外である; R^1 がメチル、 R^3 がH、そしてXがヨードのとき、 R^2 はH又はメチル以外である; R^1 がH、 R^3 がフェニル、そしてXがクロロのとき、 R^2 はH又はベンジル以外である; R^1 がH、 R^3 がフェニル、そしてXがヨードのとき、 R^2 は3-(N, N, N-トリメチルアンモニウム)プロピルヨード以外である)及び薬理的に許容されるその塩にある。

【0011】ここで用いている「ハロゲン」なる語はクロロ、プロモ、フルオロ又はヨードを意味する。

【0012】上記の定義及び以降に用いている「低級アルキル」なる語は1~4個の炭素原子を含む直鎖又は枝分れた鎖を有するアルキル基を意味し、例えばメチ

tert-ブチル等である。

【0013】「アルコキシ」なる語は基alkOを意味し、ここでのアルキル成分は上記のアルキル基がある。アルコキシ基の例はメトキシ、エトキシ、ブトキシ等である。

【0014】「環式アルキル」なる語は5~7個の環炭素原子を有する環式飽和炭化水素基を意味し、その例にはシクロペンチル、シクロヘキシル等が含まれる。

【0015】「アリール」なる語は未置換又は置換化フェニル又はナフチル基を意味する。上記の基における置換基はハロゲン(例えばクロロ、プロモ等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、イソプロピル等)、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ等)、シアノ、ニトロ、トリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル等)、任意的に置換されたアミノ基(例えばアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノN-ビペリジノ、N-フタルイミド基等)、アセチル基(例えばホルミル、アセチル、ベンゾイル等)、カルボキサミド基(例えばN, N-ジエチルカルボキサミド基等)、カルボキシ基、カルボアルコキシ基等でありうる。

【0016】「アラルキル」なる語は、上記のアルキル基の付加された上記のアリールを意味する。

【0017】「シクロアルキルアンモニウム」なる語は置換化アンモニウム基を意味し、そのうちの2本又は3本の結合は非芳香族の一又は二環系、任意的には炭素環を形成している。適当な置換基の例には:1-メチルビペリジニウム-1;1,4-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロビペリジニウム-1;4-メチルモルホリニウム-4;キヌクリジニウム-1等が含まれる。

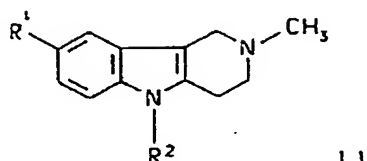
【0018】N-アジニウム及びN-アゾリウムなる語はそれぞれ、四等化原子により結合され、且つ環の中に2個より多くの窒素原子を含まない6-及び5-員環ヘテロ芳香族カチオンを意味しており、それらも遊離の位置において任意的に置換され、且つ任意的にアニーリされている。適当な置換基の例は以下の通りである:ピリジニウム-1, iso-キノリニウム-2-ピリジニウム-1, 3-メチルベンズイミダゾリニウム-1, オキサゾリニウム-3等。

【0019】「薬理的に許容される酸との塩」なる語は無機系(例えば塩酸系、硫酸系、リン酸系等)及び有機系(例えばシュウ酸系、クエン酸系、酒石酸系、マレイン酸系、コハク酸系、メチルスルホン酸系、p-トルエンスルホン酸系等)の双方の薬理的に許容される酸の全てを包括する。

【0020】本発明の観点を代表する式(I)の化合物のうち、以下の式(I.1), (I.2)及び(I.3)により表わされる化合物の3つの副グループが好適である。特に好適な化合物は:

5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール誘導体:

【化48】



I.1

(式中、 R^1 は式1に定義してある通りであり; R^2 は一般式 $(CH_2)_k - Y$ の基であり(ここでYはH、ハロゲン、シクロアルキル、エテニル(任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている。アリールによりモノ置換されている、又は $COOR^4$ によりβ-モノ置換されている[ここで R^4 は式1に定義の通りである]); 又は OR^4 (式中、 R^4 は式1に定義の通りである); アルキルスルホニル、アリールスルホニル; $NR^5 R^6$ (式中、 R^5 及び R^6 は式1に定義の通りであり); COR^9 (式中、 R^9 は式1に定義の通りである); CN , $CHAl_3$ (式中Halはクロロ、フルオロ又はブロモである); アリール(任意的に式1において定義した置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている); 2-, 3-及び4-ピリジル(任意的に低級アルキルにより置換されている)及びそれに対応する1- $R^3 CH_2$ -第四級塩(ここで R^3 は式1に定義の通りである); トリアルキルアンモニウム; シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム及びN-アゾリウムであり; kは式Iについて記載の通りであり; 尚;

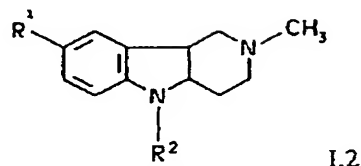
1) $k=0$ のとき、Yはハロゲン、 $CHAl_3$, $O R^4$, $NR^5 R^6$ 、アリール、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり;

2) $k=1$ のとき、Yはハロゲン、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり; ただし、 R^1 がメチルのとき、 R^2 はH、メチル、ベンジル、2-ピリジメチル、2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル又は3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルであり; そして R^1 がHのとき、 R^2 は、n-ブチル、シクロヘキシル、4-クロロベンジル、2-フェニルエチル、2-及び3-ピリジル、1-(2-ピリジル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、1-(3-ピリジル)エチル、1-(6-メチル-3-ピリジル)エチル、ジエチルアミノカルボニル、ヒドロキシメチル、2-メチル-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、上記の一般式 $R^4 O - (CH_2)_2$ -基、又は一般式 $R^5 R^6 N - (CH_2)_p$ -基以外でもあるものから選ばれる)。

【0022】一般式I. 2の2-メチル2, 3, 4, 4

b) インドールの誘導体:

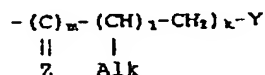
【化49】



I.2

(式中、 R^1 は式1に定義の通りであり; R^2 は次の一般式の基であり、

【化50】



(ここでY, Z, k, l及びmは式1に定義の通りである); 尚;

1) $k=1=m=0$ のとき、Yはハロゲン、 $CHAl_3$, OR^4 , $NR^5 R^6$ 、アリール、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり;

2) $k=1$ であり、そして $l=m=0$ のとき、Yはハロゲン、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり;

3) $k=1=0$, $m=1$ 、そしてZがOのとき、Yはハロゲン、OH, CN, アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり;

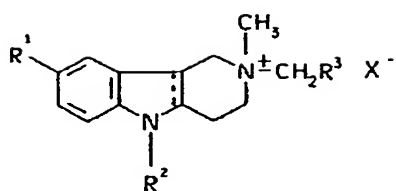
4) $k=1=0$, $m=1$ 、そしてZがSのとき、Yは基 $NR^5 R^6$ のみであり(ここで R^5 又は R^6 の一方は水素である);

5) $l=0$ のとき、Zは H_2 以外であり;

6) $k=0$ のとき、そして $l=m=1$ のとき、ZはS以外であり; ただし: R^1 がHのとき R^2 はH; メチル; エチル; ヘンジル; アセチル; クロロアセチル; 又は(N-モルホリノ, N-ベリジノ-又はN, N-ジエチルアミノ)アセチル; 3-クロロプロピオニル; 3-(N-モルホリノ)プロピオニル; 又は5-クロロペンタノイル以外であり、そして R^1 がメチルのとき、 R^2 はH, 2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、アセチル、2-エチルヘキサノイル、cis-(E)-異性体の場合は(E)-2-ブタノイル及び(E)-シナモイル以外である)。

【0023】一般式I. 3の2-メチル-2- $R^3 CH_2$ -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-及び2-メチル-2- $R^3 CH_2$ -2, 3, 4, 4a, 5, ab-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(2位において回線化窒素原子を有する)の第四級塩:

【化51】



I.3

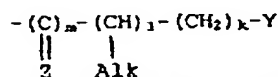
(式中、点線及びそれに付属する連続線分
【化52】

(---)

は標準又は二重結合を表わし；R¹ 及びXは式1に定義の通りであり；R² は2-(2-N-メチル-N-R³-メチルアミノ)エチル)-5-R¹-インドリル-3-メチル基(式中R¹ 及びR³ は式に記載の通りであり、そしてこの場合

【化53】

は二重結合である；又は次の一般式の基
【化54】



(式中Y, Z, m, l 及びkは式1に定義の通りである；尚：

1) Yはk+m≥2及びl=0のときにのみ上記の定義のいずれかを有し得；

2) k=l=m=0のとき、Yはハロゲン、CHAl³, OR⁴, NR⁵ R⁶、アリールトリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり；

3) k=l=0, m=1, 及びZ=0のとき、Yはハロゲン、OH, CN, アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、N-アジニウム又はN-アゾリウム以外であり；

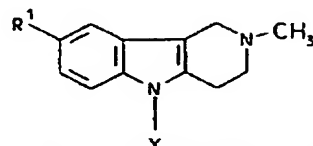
4) k=l=0, m=1, 及びZがSのとき、Yは基NR⁵ R⁶ のみであり、ここでR⁶ は水素であり；

5) l=0のとき、ZはH₂ 以外であり；

6) k=0, 及びl=m=1のとき、ZはS以外であり；ただし：R¹ 及びR³ がそれぞれHであり、そしてXがヨードのとき、R² はH、メチル、エチル又はプロピル以外であり；R¹ 及びR³ がそれぞれHであり、そしてXがメチルスルフェートのとき、R² はベンジル以外であり；R¹ がH, R³ がメチル、そしてXがヨードのとき、R² はH以外であり；R¹ がメチル、R³ がH、そしてXがヨードのとき、R² はH又はメチル以外であり；R¹ がH, R³ がフェニル、そしてXがクロロのとき、R² はH又はベンジル以外であり；R¹ がH, R³ がフェニル、そしてXがヨードのとき、R² は3-(N, N, N-トリメチルアンモニウム)プロピルヨード以外である) 本発明に従うと、式I. 1の化合物の

一般式I. 1. 1の5-(未)置換化2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール

【化55】

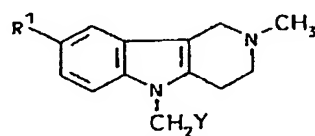


I.1.1

(式中、R¹ は式1に定義の通りであり；そしてYはH、シクロアルキル；エテニル(任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、又は基(COOR⁴ によりモノ置換されている(ここでR⁴ は上記の通りであり)；2-, 3-及び4-ピリジル(任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている)より成る群から選ばれ；ただしR¹ がメチルのとき、YはH以外であり；そしてR¹ がHのとき、Yは更にシクロヘキシル、2-及び3-ピリジル以外である)。

【0024】一般式I. 1. 2の5-(置換化メチル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3, -b]インドール

【化56】

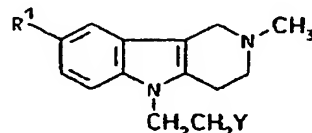


I.1.2

(式中、R¹ は式1に定義の通りであり；YはH、シクロアルキル；エテニル(任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、COOR⁴ によりβ-モノ置換されている(ここでR⁴ は上記に定義の通りである)；CN；CHAl³ (ここでHalはクロロ、フルオロ、又はブromoである)；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；アリール(任意的に上記に定義の置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている)；2-, 3-及び4-ピリジル(任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている)より成る群から選ばれ；ただし：R¹ がメチルのとき、YはH、フェニル、2-ピリジル以外であり；R¹ がHのとき、YはOH及びクロロフェニル以外でもある)。

【0025】一般式I. 1. 3の5-(2-置換化エチル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール：

【化57】



I.1.3

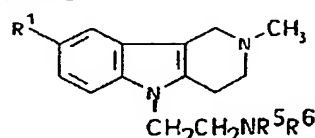
(式中、R¹ は式Iに定義の通りであり；R² は式I.

Yはジメチルアミノ基、6-メチル-3-ピリジル又は-4-ピリジル以外であり；R¹がHのとき、Yは、フェニル、2-ピリジル、式I記載のOR⁴、R⁵R⁶N（式中、R⁵及びR⁶はそれぞれエチルであるから又はR⁵及びR⁶は一緒になってテトラ-又はペンタメチメンである）。

【0026】式I. 1. 3. 1の最も好ましい化合物は以下の通りである：

一般式I. 1. 3. 1の5-(2-N-R⁵-N⁶-R⁶-アミノエチル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

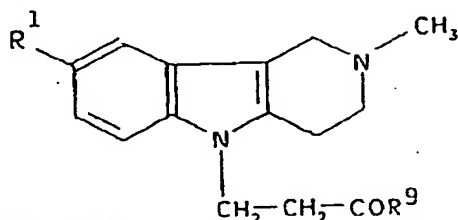
【化58】



1.1.3.1

（式中、R¹、R⁵及びR⁶は式Iに定義の通りであり；ただし：R¹がメチルのとき、R⁵及びR⁶は一緒になってメチルを表わすことはできず；R¹がHのとき、R⁵及びR⁶は更に一緒になってメチル又はエチルを表わすことができず、又はR⁵及びR⁶は一緒になってテトラ-又はペンタメチレン以外である）。

【0027】前記一般式I. 1. 3の5-(2-, 3-又は4-ピリジルエチル)-2-メチル-2, 3, 4,

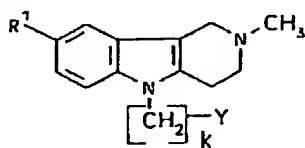


1.1.3.4

（式中、R¹は式Iに定義の通りであり；R⁹はOH、アルコキシ、NR⁵R⁶（ここでR⁵及びR⁶はフタリイミド基を除き、式Iに定義の通りである）である）。

【0030】式I. 1の化合物のうち、最も好ましいのは一般式I. 1. 4の5-(ω-置換化アルキル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

【化61】



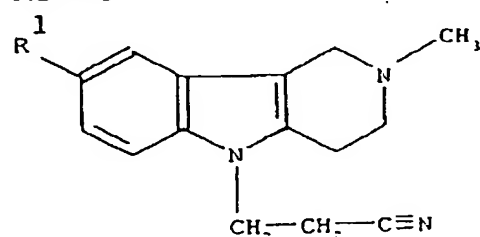
1.1.4

（式中、R¹は式Iに定義の通りであり；Yは式I. 1に定義の通りであり；kは3又は4を表わし；ただし：R¹がメチルそしてk=3のとき、Yはジメチルアミノ基以外であり；R¹がHそしてk=3のとき、Yは基W（CH₂CH₂）₂N以外であり（ここでWはO、NC H₃又はNCH₂Phである）、そしてk=4のとき、

5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール（I. 1. 3. 2）：（式中、R¹は式Iに記載の通りであり；Yは2-, 3-又は4-ピリジル（任意的に低級アルキルによりモノ-又はジ置換されている）である；ただし：R¹がメチルのとき、Yは6-メチル-3-ピリジル又は4-ピリジル以外であり；そしてR¹がHのとき、Yは2-ピリジル以外でもある）。

【0028】一般式I. 1. 3. 3の2-メチル-5-(2-シアノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

【化59】



1.1.3.3

（式中、R¹は式Iに定義の通りである）。

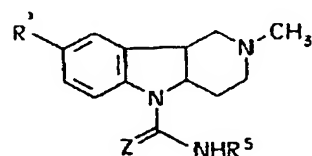
【0029】一般式I. 1. 3. 4の5-(2-COR⁹-エチル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-, b〕インドール

【化60】

【0031】本発明に従うと、式I. 2の化合物の最も適当なヘキサヒドロ誘導は以下の通りである：

一般式I. 2. 1の5-[N-置換化(チオ)カルボミル]-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

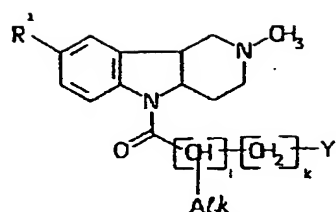
【化62】



（式中、R¹及びR⁵は式Iに定義の通りであり；ZはO又はSである）。

【0032】一般式I. 2. 2の5-(α-(ω)-置換化アルカノイル)-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

【化63】

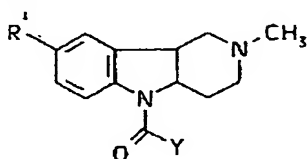


1.2.2

(式中、 R^1 は式 I に記載の通りであり； Y 、 k 及び l は式 I. 2 に定義の通りであり；ただし： R^1 が H、そして $l=0$ のとき、 Y は $k=1$ のときは H、N、N-ジエチルアミノ又は N-ピペリジノ基以外； $k=1$ 又は 2 のときは N-モルホリノ基以外；そして $k=1$ 、2 又は 4 のときはクロロ以外であり；そして R^1 がメチルのとき、 Y は $k=1=0$ のとき又は $k=4$ そして $l=1$ 、それに Alk がエチルのときは H 以外である。)

【0033】一般式 I. 2. 2. 1 の 5-アシル-置換化-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

【化64】

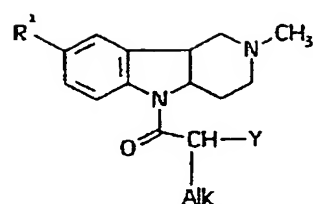


1.2.2.1

(式中、 R^1 は式 I に定義の通りであり； Y は H；シクロアルキル；エテニル（任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、 $COOR^4$ により β -モノ-置換されている（ここで R^4 は式 I に定義の通りである）； OR^4 （式中 R^4 は H を除く、式 I に定義の通りである）； $NR^5 R^6$ （式中、 R^5 及び R^6 は式 I に定義の通りである）； COR^9 （式中、 R^9 は OH 基を除く、式 I に定義の通りである）； $CHAl_3$ （式中、 Hal はクロロ、フルオロ又はブロモである）；アリール（任意的に式 I に定義。置換基 A によりモノ、ジ又はトリ置換されている）；2-, 3-及び 4-ピリジル（任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている）；及びそれに対応する 1- R^3 CH_2 -ピリジウム-2, -3 又は -4 の第四級塩（ここで R^3 は式 I に定義の通りである）より成る群から選ばれ；ただし R^1 がメチルのとき、 Y は *cis*-($-$)-異性体の場合は (E)-プロベニル-1 以外又は (E)-2-フェニルエテニル以外である)。

【0034】一般式 I. 2. 2. 2 の 5-(α -置換化アルカノイル)-2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

【化65】

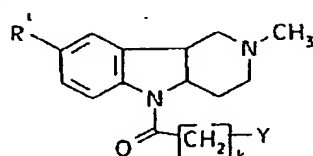


1.2.2.2

R^1 は式 I に記載の通りであり； Y は式 I. 2 に定義の通りである)。

【0035】一般式 I. 2. 2. 3 の 5-(ω -置換化アルカノイル)-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

【化66】



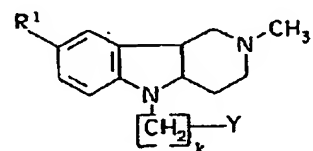
1.2.2.3

(式中、 R^1 は式 I に定義の通りであり； Y は式 I. 2 に定義の通りであり； k は 1~4 の整数を表わし；ただし： R^1 が H のとき、 Y は $k=1$ のとき H、N、N-ジエチルアミノ又は N-ピペリジノ基以外； $k=1$ 又は 2 のとき N-モルホリノ基以外；そして $k=1$ 、2 又は 4 のときクロロ以外であり；そして R^1 がメチルそして $k=1$ のとき、 Y は H 以外である)。

【0036】ヘキサヒドロ誘導体の次に好適な群は以下より成る：

一般式 I. 2. 3 の 5-(ω -置換化アルキル)-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール：

【化67】



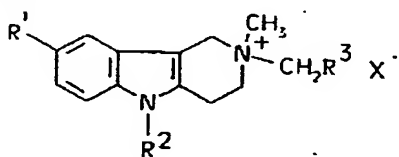
1.2.3

(式中、 R^1 は式 I に定義の通りであり； k は 1~4 の整数であり； Y は H、エテニル（任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されており、 $COOR^4$ により β -モノ-置換されており、ここで R^4 は式 I に定義の通りである）； CF_3 ； OR^4 （式中、 R^4 は式 I に定義の通りである）； $NR^5 R^6$ （式中、 R^5 及び R^6 は式 I に定義の通りである）；ただし： R^1 が H のとき、 Y は H 以外であり ($k=1$ 又は 2 のとき) 又はフェニル以外であり ($k=1$ のとき)；そして R^1 がメチルのとき、 Y は CF_3 ($k=1$ のとき) 以外であり；そしてジメチルアミノ基 ($k=2$ 又は 3 のとき) 以外である)。

【0037】本発明に係る式 I. 3 を有するテトラヒド

一般式 I. 3. 1 の 2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(2位に四級化窒素原子を有する)の第四級塩:

【化68】

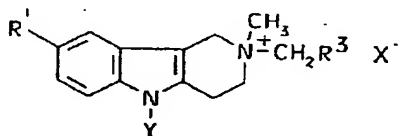


(式中、 R^1 , R^2 , R^3 及び X は第 I に定義の通りであり; ただし R^1 及び R^3 の双方が H、そして X がヨードのとき、 R^2 は H、メチル、エチル又はプロピル以外であり; R^1 及び R^3 の双方が H、そして X がメチルスルホネートのとき、 R^2 はベンジル以外であり; R^1 が H、 R^3 がメチル、そして X がヨードのとき、 R^2 は H 以外であり; R^1 がメチル、 R^3 が H、そして X がヨードのとき、 R^2 は H 又はメチル以外であり; R^1 が H、 R^3 がフェニル、そして X がクロロのとき、 R^2 は H 又はベンジル以外であり; R^1 が H、 R^3 がフェニル、そして X がヨードのとき、 R^2 は 3-(N, N, N-トリメチルアンモニウム)プロピルヨージド以外である)。

【0038】式 I. 3. 1 の誘導のうち、最も好適な化合物のグループは以下である:

一般式 I. 3. 1. 1 の 5-(未)置換化 2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの第四級塩:

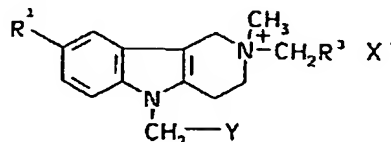
【化69】



(式中、 R^1 , R^3 及び X は式 I に定義の通りであり; Y は H、シクロアルキル、エチニル(任意的に、低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換されている、アリールによりモノ置換されている、 $COOR^4$ により β -モノ置換されている、ここで R^4 は上記の通りである); アルキルスルホニル; アリールスルホニル; CN ; $CO R^9$ (ここで R^9 は式 I に定義の通りである); 2-, 3-又は 4-ピリジル(任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている); 及びそれに対応する 1- R^3 CH_2 -ピリジニウム-2, -3 又は -4 の適当な第四級塩(ここで R^3 は第 I に定義の通りである)より成る群から選ばれ; ただし: R^1 及び Y がそれぞれ H、そして X がヨードのとき、 R^3 は H 又はメチル以外であり; R^1 及び Y がそれぞれ H、そして X がクロロのとき、 R^3 はフェニル以外であり; R^3 及び Y がそれぞれ H、そして X がヨードのとき、 R^1 はメチル以外である)。

ル)-2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの第四級塩:

【化70】

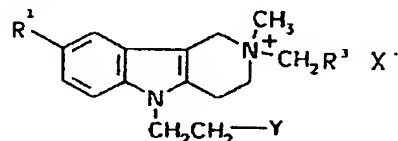


1.3.1.2

(式中、 R^1 , R^3 及び X は式 I に定義の通りであり; Y は H、シクロアルキル、エチニル(任意的に、低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換され、アリールによりモノ置換され、 $COOR^4$ により β -置換されており、ここで R^4 は式 I の定義の通りである); CN ; $CHaI$ (ここで HaI はクロロ、フルオロ又はブロモである); アルキルスルホニル; アリールスルホニル; アリール(任意的に式 I に関して記載の置換基 A によりチノ、ジ又はトリ置換されている); OR^4 (ここで R^4 は式 I に定義の通りである); $CO R^9$ (ここで R^9 は式 I に定義の通りである); $CO R^9$ (ここで R^9 は式 I に定義の通りである); 2-, 3-及び 4-ピリジル(任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている)及びそれに対応する 1- R^3 CH_2 -ピリジニウム-2, -3 又は -4 の第四級塩(ここで R^3 は式 I に定義の通りである); ただし: R^1 及び R^3 がそれぞれ H、そして X がヨードのとき、又は R^1 がメチル、そして R^3 が H、そして X がヨードのとき、 Y は H 以外であり; そして R^1 及び R^3 がそれぞれ H、そして X がメチルスルホネートのとき、又は R^1 が H、 R^3 がフェニル、そして X がクロロのとき、 Y はフェニル以外である)。

【0040】一般式 I. 3. 1. 3 の 5-(2-置換化エチル)-2-メチル-2- R^3 CH_2 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの第四級塩:

【化71】

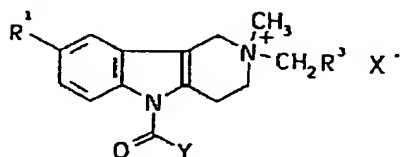


1.3.1.3

(式中、 R^1 , R^3 及び X は式 I に定義の通りであり; Y は CN , $COOAIk$; 2-, 3-又は 4-ピリジル(任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている)及びそれに対応する 1- R^3 CH_2 -ピリジニウム-2, -3 又は -4 の第四級塩(ここで R^3 は式 I に定義の通りである)より成る群から選ばれる; ただし: R^1 及び R^3 はそれぞれ H、そして X はヨードであり、 Y は H 以外である)。

メチル-2-R³ CH₂-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの第四級塩:

【化72】



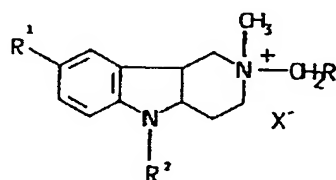
I.3.1.4

(式中、R¹, R³ 及びXは式Iに定義の通りであり; Yはシクロアルキル; エテニル(任意的に低級アルキルによりモノ、ジ又はトリ置換され、アリールによりモノ置換され、COOR⁴によりβ-モノ置換され、ここでR⁴は式Iに定義の通りである); CHa1₃(ここでHa1はクロロ、フロオロ又はブロモである); アリール(任意的に式Iに定義の置換基Aによりモノ、ジ又はトリ置換されている); OR⁴(ここでR⁴は式Iに定義の通りであり、Hは除かれる); NR⁵R⁶(ここでR⁵R⁶はフタルイミド基を除く式Iに定義の通りである); COR⁹(ここでR⁹はOHを除く式Iに定義の通りである); 2-, 3-及び4-ピリジル(任意的に低級アルキルによりモノ又はジ置換されている)及びそれに対応する1-R³CH₂-第一級塩(ここでR₃は式Iに定義の通りである)より成る群から選ばれる)。

【0042】ヘキサヒドロ誘導体のより好適な塩は以下の通りである:

一般式I. 3. 2の5-置換化2-メチル-2-R³CH₂-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(2位において四級化窒素原子を有する)の第四級塩:

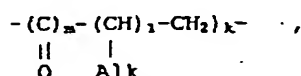
【化73】



I.3.2

(式中、R¹, R³ 及びXは式Iに定義の通りであり; R²は次の一般式の基である

【化74】



(式中、k, l, m及びYは式I. 3に定義の通りであり; 尚:

1) Yはk+m≥2及びl=0のときにのみ上記の定義のいずれかを有し;

2) k=l=0, m=1のとき、Yはハロゲン、OH、CN、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルキルアンモニウム、シクロアルキルアンモニウム、

3) k=l=0のときのみm=0であり、そしてYはアルキルスルホニル、アリールスルホニル又はCNである)。

【0043】式Iの最も好適な化合物は以下の通りである: 2-メチル-8-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩; 2, 8-ジメチル-5-(2, 4-ジメチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩; 2, 8-ジメチル-5-(2-N-ヘキサメチレンイミノエチル)-2, 3, 4, 5-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール二塩酸塩; 2, 8-ジメチル-5-(2-カルボキシエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩;

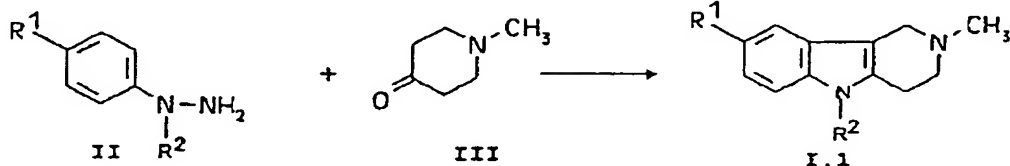
【0044】2, 2-ジメチル-5-[2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨード; 2, 2, 8-トリメチル-5-[2-(1, 6-ジメチル-3-ピリジニウム)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕-インドリウムジヨージド; 2-メチル-2-(4-ブロモフェナシル)-5-[2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムブロミド; 2-ジメチル-2-フェナシル-5-[2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド; 2, 2, 8-トリメチル-5-(2-エトキシカルボエトキシエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド;

【0045】2, 2, 8-トリメチル-5-(5-メチル-2-(2-N, N-ジメチルアミノエチル)インドリル-3-メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド; である請求項19記載の化合物。2, 2, 8-トリメチル-5-(N-メチルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド; cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(N-シクロヘキシルチオカルバモイル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール; cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(N-n-ブチルカルバモイル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール; cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(N-フェニルカルバモイル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール;

【0046】cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-メチルベンゾイル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9

ール塩酸塩; *cis*-(±)-2, 8-ジメチル-5-[(*E*)-2-ブテノイル]-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドール; *cis*-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-プロモプロピオニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドール塩酸塩; 又は *cis*-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-(4-メチル-1-ピリジニウム)プロピオニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドールプロミド。

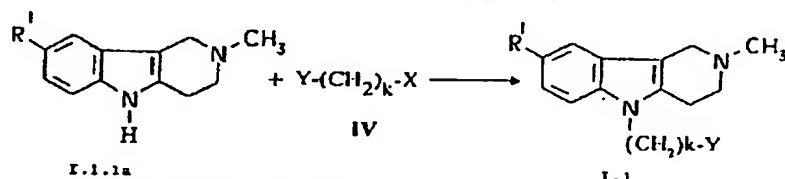
【0047】*cis*-(±)-2, 8-ジメチル-5-クロロアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドール塩酸塩; *cis*-(±)-2, 8-ジメチル-5-メトキシアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドール塩酸塩; *cis*-(±)-2, 8-ジメチル-5-(*N*-ピロリジノアセチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドール; *cis*-(±)-2, 8-ジメチル-5-[2-(4-メチルピリジニウム-1)プロピオニル]-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドールクロド; *cis*-(±)-2, 8-ジメチル-5-(3-カルボキシプロピオニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドール;



(ここで、 R^1 及び R^2 は式 I. 1 に定義の通りである)。

【0053】 R^2 が水素以外である式 I のテトラヒドロ誘導体、並びにヘキサ水素化及び四級化誘導体は上記の 5-置換化三環誘導体の反応により得られる。

【0054】式 I. 1 の 5-(ω -置換化アルキル)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピ



【0055】式 IV において、記号 X は離核基 (例えばハロゲン、アルキル又はアリールスルホニルオキシ) を意味し; Y は式 I. 1 に定義の通りであるが、各基は前期反応の条件下で不安定であるものは除かれ (例えば COA1k、*N*-アジニウム、*N*-アゾリウム等)、K

【0048】*cis*-(±)-2-メチル-5-[2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-*b*]インドール三塩酸塩; *cis*-(±)-2, 2, 8-トリメチル-5-*n*-カルバモイル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド: [4, 3-*b*]インドリウムヨージド。

【0049】本発明に係る式 I の化合物は類似の化合物の調製のための当業者公知の手順を利用して、又は以下に記載の新規の方法を利用して調製される。

【0050】本発明に従うと、5 及び 6 位において様々な置換基を有する式 I. 1 のピリド[4, 3-*b*]インドールのテトラヒドロ誘導体を調製するためのメインプロセスはフィッシャー縮合プロセスを利用する三環核を構築する新規の反応に従って実施する。

【0051】前記方法に従い、式 I. 1 により包括される誘導体であって R^2 が水素であり (即ち、5-未置換誘導体) 又は ω -(Y-置換化) アルキルである誘導体が調製される。

【0052】フィッシャーの環化には、式 II のパラ置換化フェニルヒドラジン (又は鉍酸とのその塩) と 1-メチルピペリドン-4 (III) との以下のスキームによる反応が含まれる (例えば、N. Barbulescu, C. Bornaz, C. si Greff の Rev. Chim (Bucresti), 1971, v. 22, p. 269 に記載)

【化 75】

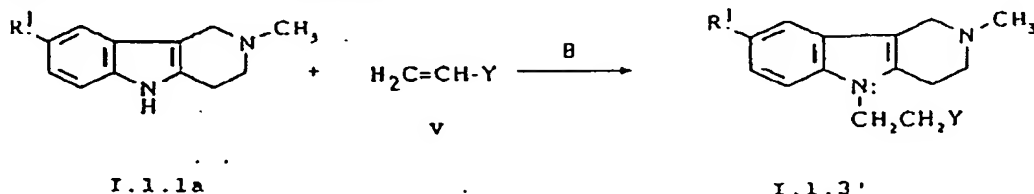
リド[4, 3-*b*]インドールは式 I. 1 a の 5-置換化誘導体 (即ち、Y が H である式 I. 1. 1 の化合物) と求電子試薬 IV との強塩基の存在下での以下のスキームに従う反応により調製される (例えば、N. F. Kucheroval, N. M. Sharkova, V. A. Zagorevsky-USSR 発明者証 2 6 1 3 8 6 (CO 7 C) に記載)

【化 76】

【0056】式 I. 1. 1 a の 5 未置換テトラヒドロ誘導体を当量量の強塩基 (例えばナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、好ましくは水素化ナトリウム) と、極性非プロトン溶媒、例えば DMFA (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシ

ド)、好ましくはDMFAの中で加熱し、次いで式IVのアルキル化剤を約20-170℃の温度において、好ましくは約60-130℃の温度において添加する。

【0057】式I. 1. 3'の化合物(即ち、YがCN又は任意的に置換された2-, 3-又はピリジルである式I. 1. 3の化合物は、式I. 1. 1. aと同一の出発化合物(即ち、YがHである式I. 1. 1の化合物)の、式Vの求電子性アルケンによる、触媒塩基の存在下



式Vにおいて、YはCN又は2-, 3-もしくは4-ピリジルであり、これは任意的に低級アルキルによりモノ-又はジ-置換されている。

【0058】この反応スキームに従うと、このプロセスは式I. 1. 3'の誘導体(即ち、YがCNである式I. 1. 3の化合物)を得るために触媒(例えば第四級アンモニウムアルコラート)の存在下で室温において過剰量の式Vの試薬(式中、YはCNである)を利用して実施する。式I. 1. 3' (即ち、Yが2-, 3-又は4-ピリジルである式I. 1. 3の化合物)の2-[2-(3-又は4-)ピリジル]エチル誘導体の反応は等量の対応の式Vの試薬と適当な強塩基(例えば、ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド等)とを用い、又は極性非プロトン溶媒(例えばDMFA, DMSO, HMPTA(好ましくはDMSO))中で実施する。

【0059】式I. 1. 3. 4の酸素含有誘導体(式中、R⁹はOH又はアルコキシである)は式I. 1. 3. 3の反応のニトリルの水又は適当なアルコールの中での標準の条件下での加溶媒分解を介して調製できる(例えば、N.N.Kamzolova, N.F.Kucheroval, V.A.ZagorevskyのZh. O. Khim, 1964, v. 34, No. 7, pp 2383-2387に記載)。

【0060】式I. 2のヘキサヒドロ誘導体は式I. 1の2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール中のC_{4a}-C_{9b}にある二重結合を還元することにより、又は新たな官能基を導入することによるもしくは既に存在しているものの変換による有用なヘキサヒドロ誘導体の化学修飾をにより調製される。式I. 1の2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール中のC_{4a}-C_{9b}の二重結合での還元は対応の還元剤により行うことができ、そして(後のもののタイプに依存なし)式I. 1の置換化2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]イン

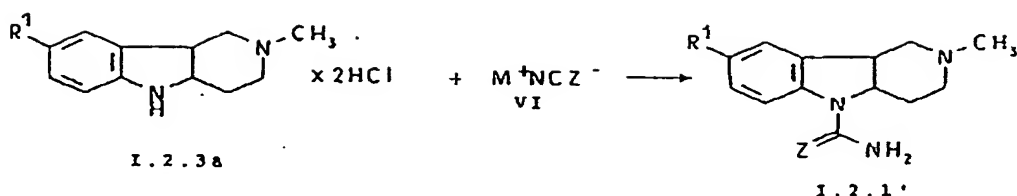
での、以下のスキームに従うアルキル化により調製する(例えば、N.N.Kamzolova, N.F.Kucheroval, V.A.ZagorevskyのZh. O. Khim, 1964, v. 34, No. 7, pp 2383-2387及びA.N.Kost, M.A.Jurovskaya, T. V.Melnilova, O.I.Potaninaの発明者証USSR 367049(COD7)1970年11月2日に記載)【化77】

va, I.G.Zhukova-Khim, 1961, v. 31 No. 3, pp 924-930及びN.F.Kucheroval, N.M.Sipilina, N.N.Novikova, I.D. Silenko, S.G. Rosenborg, V.A.Zagorevsky-Kh. Get. Soed., 1989, No. 10, pp. 1383-1386)又はC_{4a}-C_{9b}結合に対して式I. 2の置換化2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールのtrans異性体が供される(V.A.Zagorevsky, S.G. Rosenborg, N.M.Sipilina, L.N.Bikova, A.P.Rodionovh-Zh. Vses. Khim. Ob., 1932, v. 27, No. 1, pp. 102-104; 及びJ.G. Berger-Synthesis, 1974, No. 7, p. 503-510を参照のこと)。

【0061】特に、式I. 2のcis-異性体はI. 1のテトラヒドロ誘導体の亜鉛粉末(及び類似の金属)による強酸性媒体(例えば塩酸等)の中での; 又はそのアルカリ金属ボロハイドライドによる無水カルボン酸(例えばトリフルオロ酢酸等)の中での約2-100℃の温度での還元により調製される; 一方、trans異性体はボランと式I. 1のテトラヒドロ誘導体との複合物(1:1)(対応の塩基とボラン溶液とより生成(isitn又は事前単離の後)又は対応の塩酸塩とナトリウムボロハイドライドとよりエーテル溶媒中で生成)の鉍酸(例えば塩酸等)による加熱処理により調製される。

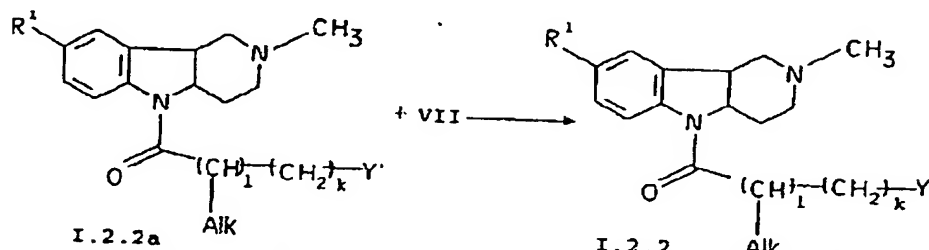
【0062】式I. 2. 1'のN未置換5-カルバモイル又は5-チオカルバモイルヘキサヒドロ誘導体(即ち、R⁵がHである式I. 2. 1の化合物)は式I. 2. 3aの5未置換2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(即ち、YがH、そしてk=0の式I. 2. 3. の化合物)の二塩酸塩と式VIのアルカリ金属シアネート又はチオシアネートとの以下のスキームによる反応により調製される:

【化78】



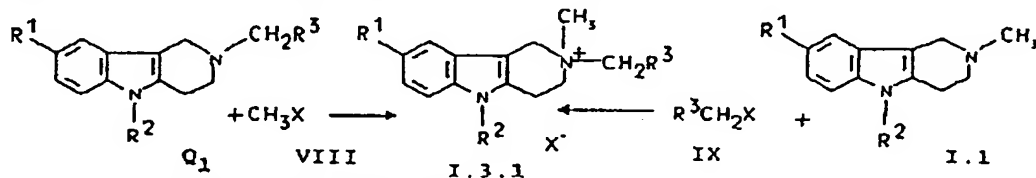
(式VIにおいて、MはNa, K; 又はO又はSである)。反応は80~100℃の温水で行う。

【0063】式I. 2. 2. 及びI. 2. 1のそれぞれの5-アシルー及び5-(N-置換化(チオ)カルバモイル)-2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールは、YがHであり、そしてk=0である式I. 2. 3の5未置換2-メチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールのアシル化剤、酸無水物又は酸ハライドのそれぞれ及びアルキル-シクロアルキル又はアリール-イソ(チオ)シアネートとの反応により調製される〔例えば、N. K. Kochetkova, N. F. Kucherova, I. G. ZhukovaのZh. O. Khim., 1961, v. 31, No. 3, pp 924-930に記載〕。



上記の式において、k及びlは式Iに定義の通りであるが、ただしk+l≥1であり、そしてY¹はクロロ、ブromo又はヨードである。求核試薬には以下の化合物が含まれうる：適当な極性溶媒(例えばベンゼン、アセトニトリル、アルコール等)又は過剰量の求核試薬(VII)中での約20℃~反応混合物の還流温度でのアルカリ及びアルカリ土類金属又はテトラアルキルアンモニウムのシアニド及びアルコラート、並びに第二(NHR⁵ R⁶)又は第三(Alk₃N、アジン、アゾールフアミン。

【0065】式I. 3. 1のテトラヒドロ-ピリド



(式中、R¹, R², R³及びXは式Iに定義の通りであり、そして置換基R²及びR³は可四級化官能基(例えば2-, 3-又は4-ピリジル、又は置換化アミノ基等)を有さないものでなくてはならない)。

【0066】このスキームに従うと、反応は室温で出発試薬を容易に溶解するが、形成される第四塩は溶解しな

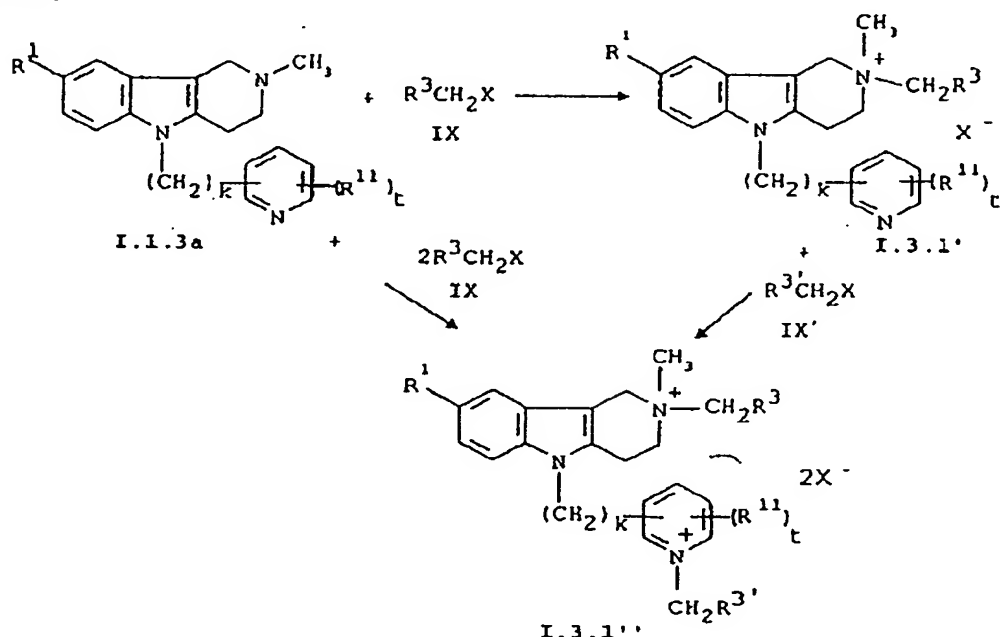
【0064】Yが求核基(例えばアルコキシ、アリールオキシ、アミノ、シアノ、N-アジニウム又はN-アゾリウム基)である式I. 2. 2の5-(α-(ω-)置換化アルカノイル)-ヘキサヒドロ誘導体は式I. 2. 2aの5-(α-(ω)-ハロゲン置換化アルカノイル)-2-メチル-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕インドール(即ち、Yがハロゲンである式I. 2. 2の化合物)におけるハロゲンの、種々のC, N又はO-求核試薬(VII)による、以下のスキームに従う求核置換反応により調製される〔例えば、N. F. Kucherova, I. G. Zhukova, N. N. Kamzolova, M. I. Petruchenko, N. M. S harkova, N. K. Kochetkov のZh. O. Khim., 1961, v. 31, No. 3, pp 930-936に記載〕：
【化79】

〔4, 3-b〕インドールの第四級塩は以下の2通りの方法により調製できる：式I. 1の2-メチル-テトラヒドロ-ピリド〔4, 3-b〕インドールの対応のアルキル化剤R³CH₂-X(式IX)又は2-R³CH₂-テトラヒドロインドール(式Q₁)との、試薬Me-X(式VIII)による〔M. A. Jurovskaya, L. I. Rodionov のKhim. Geterocycl. Soed., 1981, No. 8, pp. 1072-1078に記載〕以下のスキームに従う四級化：
【化80】

ル等)。

【0067】第二求核中心が式I. 1のテトラヒドロ誘導体の中にあり、その中心が可四級可であるとき(例えば式I. 1. 3. 2の5-(2-ピリジルアルキル)テトラヒドロ誘導体において)、その四級化プロセスは非選択的でありうる。本発明の開発の際、本発明者は四級

【0068】従って、本発明の第2の観点に従うと、式I. 1. 3aの5-(ω -ピリジルアルキル)塩基(即ち、式I. 1. 3の化合物: 式中、Yは2-, 3-又は4-ピリジルであり、任意的に低級アルキルによりモノ-又はジ-置換されている)のアルキル化剤 R^3 CH₂-X(式IX: 式中、 R^3 及びXは式Iに定義の通りである)による、出発試薬は溶解するが、形成されるモノ四級化第四級塩は全く溶解しない不活性溶媒(例えばヘキサン、ベンゼン等)の中でのアルキル化による式I. 3. 1'の5-(ω -ピリジルアルキル)2-2-メチル-2- R^3 CH₂-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(即ち、式I. 1. 3の化合物: 式中、Yは2-, 3-又は4-ピリジルであり、任意的に低級アルキルによりモノ-又はジ-置換されている)の選択的なモノ-四級化第四級塩の調製のためのプロセスが提案され、そしてこのプロセスは室温で実施される。



【0071】上記の式において、 R^1 , R^3 及びXは式Iに定義の通りであり、 R^3 'は R^3 に関して定義の通りであり、 R^{11} は低級アルキルであり、kは1~4の整数を表わし、tは0, 1又は2である。

【0072】式I. 3. 1. 3(式中、Yは1- R^3 CH₂-ピリジニウム-2-, 3-又は-4である)の2-メチル-2- R^3 CH₂-5-(ω -(1- R^3 CH₂-ピリジニウム)アルキル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドリウム塩は、3~5倍過剰量の四級化試薬 R^3 CH₂-X(IX)の作用による、モノ四級化塩を約20℃~反応混合物の還流温度で少なくとも部分的に溶解する極性溶媒(例えばアセトニトリル、メタノール等)の中でのジ-四級化により選択的に調製される。

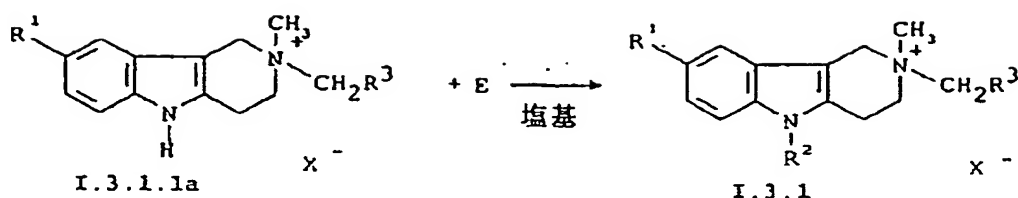
【0069】式I. 3. 1'のジ四級化5-(ω -ピリジルアルキル)テトラヒドロ誘導体(即ち、式I. 3. 1の化合物: 式中、Yは1- R^3 CH₂-ピリジニウム-2-, 3-又は-4であり、任意的に低級アルキルによりモノ-又はジ-置換されている)の調製は2通りのプロセスにより実施し得る: 5倍過剰量のアルキル化剤 R^3 CH₂-X(式IX)の作用による式I. 1. 3aの対応の塩基のジ-四級化による又は3~5倍過剰量のアルキル化剤 R^3 CH₂-X(式IX)又は R^3 'CH₂-X(式IX')の作用による式I. 3. 1'のモノ四級化誘導体の更なるアルキル化のいずれかによる。尚、後者の場合、非不斉四級化誘導体I. 3. 1'が形成される(R^3 '及び R^3 が異なるとき)。

【0070】概して、四級化プロセスは以下のスキームにより表わされる:

【化81】

【0073】本発明に係るもう一つのプロセスは、一酸式I. 3. 1(式中、 R^2 は-(CH₂)₂-CN, -(CH₂)₂-COOAlk, -CONHR⁵であり、ここで R^5 はアルキル、シクロアルキル、アリール、COR¹²であり、ここで R^{12} はアルキル又はアルコシ基である)の5-置換化2-メチル-2- R^3 CH₂-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(2位において四級化窒素原子を有する)の第四級化塩の調製を表わす。前記プロセスは式I. 3. 1. 1aの5未置換誘導体(即ち、YがHである式I. 3. 1. 2の化合物)と求電子性アルキル化剤又はアシル化剤Eとの触媒(非求核塩基)の存在下での以上のスキームによる反応により実施する:

【化82】



(式中、 R^1 、 R^3 及び X は式 I. 3. 1 に定義の通りであり、 R^2 は $-(CH_2)_2-CN$ 、 $-(CH_2)_2-COOAlk$ 、 $-CONHR^5$ 、 COR^{12} であり、 E は式 $CH_2=CH-CN$ 、 $CH_2=CH-COOAlk$ 又は $R^5-N=C=O$ (式中、 R^5 はアルキル、シクロアルキル、アリール)、 $R^{12}-CO-X'$ (式中 R^{12} はアルキル又はアルコキシ基であり、 X' はハロゲン又は $-O-COR^{12}$ である) により表わされる)。

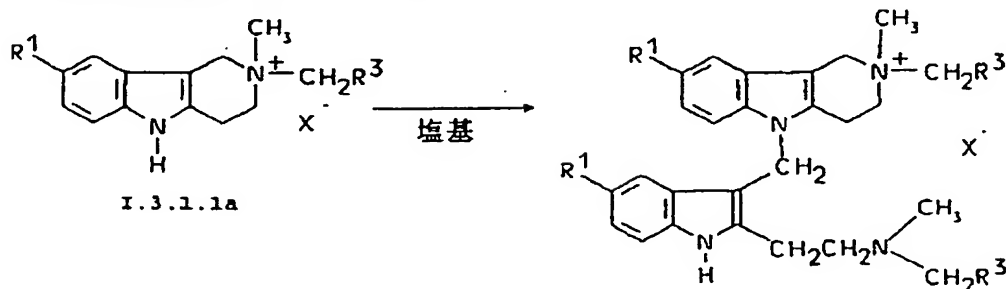
【0074】式 I. 3. 1 (式中、 R^2 は $-(CH_2)_2-CN-(CH_2)_2-COOAlk$ である) の 5-(2-置換化エチル)-2-メチル-2- R^3 $CH_2-2, 3, 4, 5$ -テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウム塩を得るため、本発明及び上記のスキームに従い、式 I. 3. 1. 1a の 5-未置換 2-メチル-2- R^3 $CH_2-2, 3, 4, 5$ -テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウム塩を過剰量の活性化オレフィンと、0.5~5mol % の非求核性塩基 (例えば高度に塩基性の立体障害型第三アミン、例えばエチルジイソプロピルアミン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7)、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン他) の存在下で約 20℃~反応混合物の還流温度において反応させる。

【0075】式 I. 3. 1 (式中、 R^2 は $CONHR^5$: ここで R^5 はアルキル、シクロアルキル、アリールである) の 5-(N- R^5 -カルバモイル)-2-メチル-2- R^3 $CH_2-2, 3, 4, 5$ -テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウム塩は似たようにして、5-未置換 2-メチル-2- R^3 $CH_2-2, 3, 4, 5$ -テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウム塩の過剰量のイソシアネート $R^5-N=C=O$ (式中、 R^5 はアルキル、シクロアルキル、アリール) との、約 20℃~反応混合物の還流温度での触媒としての 0.5~5mol % の上記の非求核性塩基の存在下での反応により調製する。

【0076】本発明に係る方法をアシル化剤 E としてカルボン酸誘導体、例えば酸無水物又は酸ハライドを用いて実施するとき、利用する触媒は第三アミン又は対応のカルボン酸とアルカリ金属との塩 (例えばナトリウム又はカリウム塩) とする。酸無水物との反応は式 I. 3. 1. 4 の 5-アシル-置換化 2-メチル-2- R^3 $CH_2-2, 3, 4, 5$ -テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウム塩の形成をもたらしめる。この反応は過剰量の試薬により、モル当量 (当初の塩に対して) の触媒の存在下で、反応の際に遊離する酸 HX' を結合させるために行う。

【0077】本発明の次の観点に従うと式 I. 3. 1' の 2-メチル-2- R^3 $CH_2-8-R^1-5-(5-R^1-2-R^3$ CH_2 $NMe-(CH_2)_2$ -インドリル-3-メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウム塩 (即ち、 R^2 が $5-R^1-2-R^3$ CH_2 $NMe-(CH_2)_2$ -インドリル-3-メチルである式 I. 3. 1 の化合物) を調製するためのプロセスを提供する。このプロセスは、式 I. 3. 1. 1a の 5-未置換 2-メチル-2- R^3 $CH_2-2, 3, 4, 5$ -テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウム塩 (即ち、 Y が H である式 I. 3. 1. 1 の化合物) と非求核塩基との、以下のスキームに従う加熱反応を含む：

【化83】



この反応は適当な極性溶媒 (例えばピリジン、DMF、A, HMPTA 等; ピリジンが好ましい) の中で、高度に立体障害型第三アミン (例えばエチルジイソプロピルアミン)、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン

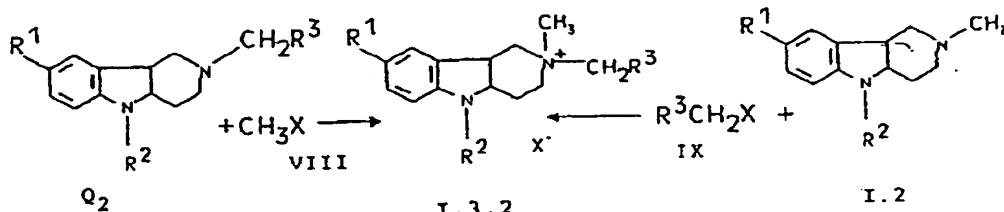
を用い、約 50~150℃ の温度又は反応混合物の還流温度において実施する。

【0078】一般式 I. 3. 2 の 5-還元化ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール (式中、 R

ラヒドロ誘導体の調製と類似の調製方法に従って調製される。供与するプロセスは、5-置換化2-メチル-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(式I. 3. 2)又は5-置換化2-R³CH₂-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(式

Q₂)の対応の塩基の過剰量の対応のアルキル化剤R³CH₂-X(式IX)又はMe-X(VIII)との以下のスキームに従う四級化を含む:

【化84】



(式中、R¹, R², R³及びXは式I. 3. 2に定義の通りである)。

【0079】反応は適当な不活性溶媒(例えばアセトニトリル、ベンゼン、エーテル等)の中で、室温から反応混合物の還流温度で実施する。

【0080】出発化合物として利用するピリド〔4, 3-b〕インドールの誘導体はほとんどの場合上記の方法を介して容易に得られうる。その他の出発試薬が市販され、そして主にAldrich Chemical Co.より購入できる。

【0081】本発明を代表的な化合物の調製についての実施例によりより詳細に説明する。調製した化合物の構造はスペクトル及び化学分析データ、並びにその他の物理化学的性質により裏付けした。融点は補正していない。NMRスペクトルはBruker CXP-200装置を利用して記録した(200MHzにて)。得られるシグナルの多重項は略して示す:(s)-単項、(d)-二重項、(t)-三重項、(g)-四重項そして(m)-多重項。一部の化合物に関しては、分子量はその質量スペクトルにおける分子イオン(M⁺)ピークに従って決定した。質量スペクトルはサンプルの直接注入によりVarian-311装置を用いて記録した。これらの実施例は例示の目的で提供し、本発明を何ら限定するものでもない。

【0082】

【実施例】

実施例1

2-メチル-8-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩(化合物1)

3mlのエチルアルコール中の0.19g(1mmol)の4-イソプロピルフェニルヒドラジン塩酸塩及び0.12ml(1mmol)のN-メチルピペリドン-4の混合物を1時間還流し、塩化水素で飽和とした2mlのエタノールを加え、そして還流を更に2時間実施し、その混合物を0℃に冷やし、その沈渣を濾過し、最小限の量の冷水で洗い、水性エタノールから結晶化させた。塩酸塩(1)の収量は0.20g(75%)であった。m. p. 200-202℃。遊離塩基はそれにpH8~10に合わせたナ

製する。再結晶化は水性エタノールから行う。M.P.171-173℃。実測値;%:C78.63; H9.25; N12.07。CH₁₅H₂₀N₂。計算値,%:C78.92; H8.81; N12.27。PMRスペクトル(CD₃CN+DMSO-d₆, ppm, δ):1.23(6H, d, (CH₃)₂CH, J=7Hz); 2.40(3H, s, NCH₃); 2.74(4H, m, 3- and 4-CH₂); 2.88(1H, septet, (CH₃)₂CH, J=7Hz); 3.50(2H, s, 1-CH₂); 9.92(1H, d, 6-H, J=7Hz), 7.10(1H, s, 9-H), 7.20(1H, d, 7-H, J=7Hz), 10.17(1H, s, NH)。

【0083】実施例2

2, 8-ジメチル-5-(2, 4-ジメチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩(化合物2)

6mlのDMFA中の0.48g(2.0mmol)の水素化ナトリウムの懸濁物に10mlのDMFA中の2g(10mmol)の2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールを30分かけて滴下する。次いで10mmolのDMFA中の1.65g(11mmol)の2, 4-ジメチルベンジルクロリドの溶液を加える。この混合物は30分かけて80℃で撹拌する。最後に、DMFAを真空蒸発させる。その残渣をエーテルで抽出し(3×50ml)、エーテル抽出物を合わせ、水で洗い、硫酸ナトリウムで乾かす。エーテルをエバポレーションにより除去し、残油をエタノールに溶かし、そして塩化水素エタノールを加えて飽和にすることにより塩酸塩(2)に変換し、次いで真空中でエバポレーションする。沈殿した塩(2)を無水エタノールから再結晶化させる。塩基の収量は1.42g(40%)である。実施例;%:N 8.20。CH₂₂H₂₈N₂HCl。計算値,%:N 7.89。PMRスペクトル((CD₃)₂CO, ppm, δ):2.33; 2.24; 2.40 and 2.46(12H, 4s, 2-, 8-, 2'-及び4'-CH₃); 2.69(4H, m, 3-CH₂及び4-CH₂); 3.61(2H, s, 1-CH₂); 5.17(2H, s, 5-CH₂); 6.08-7.20(6H, m, 6-, 7-, 9-, 3'-, 5'-及び6'-H)。

【0084】似たような手順により、以下の化合物が調製される:

2, 8-ジメチル-5-(2-ジエチルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4,

%, m. p. 205-207°C.

2, 8-ジメチル-5-(2-ピペリジノエチル)-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-
b〕インドール二塩酸塩(化合物5); 収率54%,
m. p. 264-265°C.

2, 8-ジメチル-5-(2-ヘキサメチレンイミノエ
チル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド
〔4, 3-b〕インドール二塩酸塩(化合物6); 収率
47%, m. p. 206-207°C.

2, 8-ジメチル-5-(2-ジベンジルアミノエチ
ル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド
〔4, 3-b〕インドール二塩酸塩(化合物7); 収率
71%, m. p. 218-219°C.

【0085】実施例3

2, 8-ジメチル-5-(2-シアノエチル)-2,
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-
b〕インドール(化合物8)

25mlのアククロニトリル中の5g(25mmol)の2,
8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-
ピリド〔4, 3-b〕インドールの溶液に、ゆっくり、
且つ攪拌しながら、3mlのエタノールの中に1.037
g(4mmol)のトリメチルフェニルアンモニウムベンゼ
ンスルホネートを混合することにより得られる溶液1.
25mlを加え、次いで、2mlのエタノール中の0.09
2g(4mmol)の過剰溶液を加える。発熱過程が終わっ
て1時間後、アククロニトリルをエバポレーションによ
り除去し、その残渣を過し、そしてフィルターの上で
エーテルにより洗う。収量5.21g(67%), m.p. 12
7-128°C(ヘプタンより)。実測値: M^+ 253. $C_{16}H_{19}$
 N_3 ・計算値: M^+ 253. IRスペクトル: $\nu=2260\text{cm}^{-1}$ (C
 \equiv N)。PMR スペクトル(CD_3CN , ppm, δ): 2.33(6H, s,
2-and 8- CH_3); 2.45 及び 2.60(4H, 2m, 3- 及び 4-C
 H_2); 2.83(2H, t, β - CH_2 , $J=7\text{Hz}$); 3.48(2H, s, 1-
 CH_2); 4.20(2H, t, α - CH_2 , $J=7\text{Hz}$); 6.95-7.37(3H,
m, 6-, 7- 及び 9-H)。

【0086】実施例4

2, 8-ジメチル-5-(2-カルボキシエチル)-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-
b〕インドール塩酸塩(化合物9)
エタノール中の0.93g(3.6mmol)のニトリル8及び
4mlの15%の水酸化ナトリウムの混合物を5時間還流す
る。エタノールを真空で除去し、その残渣を塩酸でpH1
に酸性化し、そして真空下でエバポレーションして結晶
化させる。沈渣を過し、そしてエタノールから再結晶
化させる。収量1g(89%), m.p. 170-171°C。実測
値: %; C59.88; H6.62; N8.48. $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$
 $\cdot 0.75H_2O$ 。計算値: %; C59.96; H7.05; N8.71. PM
R スペクトル(Py-ds, ppm, δ): 2.40(3H, s, 8- CH_3);
2.94(5H, m, 2- CH_3 , 4- CH_2); 3.44(4H, m, β - CH_2 , 3

-, 7-, 及び 9-H)。

【0087】実施例5

2, 8-ジメチル-5-(2-カルボキシエチル)-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-
b〕インドール塩酸塩(化合物10)
3.6g(14mmol)のニトリル8を塩化水素で飽和と
した過剰量のスタノールと共に6時間還流する。アルコ
ールをエバポレーションにより除去し、その残渣は無水
エタノールから再結晶化させる。収量2.4g(80%),
m.p. 184-186°C。実測値: %; C63.89; H7.86; N8.
31. $CH_{18}H_{24}ClN_2O_2 \cdot HCl$ 。計算値: %; C64.17; H
7.75; N8.32. IRスペクトル: $\nu=1200$ (C-O), 1728(C=
O) cm^{-1} 。塩基のPMR スペクトル($CDCl_3$, ppm, δ): 1.2
0(3H, t, CH_3 - CH_2 , $J=7\text{Hz}$); 2.40(3H, s, 8- CH_3); 2.
54(3H, s, 2- CH_3); 2.70(2H, t, β - CH_2 , $J=8\text{Hz}$); 2.
86(4H, m, 3-, 及び 4- CH_2); 3.62(2H, s, 1- CH_2);
4.10(2H, q, CH_3 - CH_2 , $J=7\text{Hz}$); 4.30(2H, t, α - CH_2 , $J=8$
Hz); 6.97(1H, d, 6-H, $J=8\text{Hz}$); 7.16(1H, d, 7-H, $J=$
8Hz); 7.18(1H, s, 9-H)。

【0088】実施例6

2, 8-ジメチル-2-(4-N-フタルイミドブチ
ル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド
〔4, 3-b〕インドールプロミド(化合物10)
10mlのベンゼンの中に0.4g(20mmol)の2.8
-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピ
リド〔4, 3-b〕インドール及び1.13g(4mmo
l)のN-(4-プロモチル)フタルイミドを攪拌しな
がら溶かす。5日後、その沈渣を過し、ベンゼンで洗
い、そしてエタノールから再結晶化させる。収量1.02g
(67%), m.p. 236-238°C。実測値: %; C62.35; H5.
87. $C_{25}H_{28}BrN_3O_2$ 。計算値: %; C61.97; H5.90. PMR
スペクトル($DMSO-d_6$, ppm, δ): 1.65(2H, m, γ - CH_2)
; 1.93(2H, m, β - CH_2); 2.35(3H, s, 8- CH_3); 3.10
(3H, s, 2- CH_3); 3.17(2H, m, 4- CH_2); 3.48(2H, m,
 Δ - CH_2); 3.65及び3.80(4H, 2m, α - CH_2 及び3- CH_2);
4.66(2H, s, 1- CH_2); 6.93(1H, d, 7-H, $J=8\text{Hz}$); 7.1
7(1H, s, 9-H), 7.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 6-H); 8.80(4H,
s, フタルイミド); 10.03(1H, s, NH)。

【0089】実施例7

2, 2-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリ
ジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-
ピリド〔4, 3-b〕インドリウムクロリド(化合物
11)
10mlのベンゼンの中の0.5g(1.63mmol)の2-
メチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エ
チル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド
〔4, 3-b〕インドール及び0.1ml(1.63mmo
l)のヨウ化メチルの混合物を24時間放置し、その沈渣
を過し、ベンゼンで洗い、そしてエタノールから再結

0-201 °C. 実測値 ; % : C56.27 ; H5.93. $C_{21}H_{26}IN_3$. 計算値 ; % : C56.36 ; H5.86. PMRスペクトル(DMSO- d_6 , ppm, δ) : 2.38 (3H, s, 6-CH₃) ; 2.80 (2H, t, 4-CH₂, J=4Hz) ; 3.0 (2H, t, β -CH₂, J=6Hz) ; 3.13 (6H, s, N(CH₃)₂) ; 3.70 (2H, t, 3-CH₂, J=4Hz) ; 4.33 (23, t, α -CH₂, J=6Hz) ; 4.70 (2H, s, 1-CH₂) ; 7.00-7.24 (4H, m, 6-, 7-, 8-及び9-H) ; 7.41 (1H, dd, 4'-H, J=8Hz, J=2Hz) ; 7.53 (1H, d, 5'-H, J=8Hz) ; 8.00 (1H, d, 2'-H, J=2Hz).

【0090】実施例8

2, 2-ジメチル-5-〔2-(1, 6-ジメチル-3-ピリジニウム)エチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド (化合物12)

10mlのメタノール中の0.306g (1mmol) の2-メチル-5-〔2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール及び0.2ml (3.2mmol) のヨウ化メチルの溶液を5時間還流し、沈渣を濾過し、メタノールで洗い、そしてエタノールから結晶化させる。収量0.56g (95%), m.p. 307-309 °C. 実測値 ; % : C44.89 ; H5.10. $C_{22}H_{26}I_2N_3$. 計算値 ; % : C44.82 ; H4.96. PMR スペクトル(DMSO- d_6 , ppm, δ) : 2.72 (3H, s, 6-CH₃) ; 3.16 (4H, m, 4-及び β -CH₂) ; 3.24 (6H, s, N(CH₃)₂) ; 3.85 (2H, t, 3-CH₂, J=6Hz) ; 4.18 (3H, s, 1'-CH₃) ; 4.41 (2H, t, α -CH₂, J=7Hz) ; 4.75 (2H, s, 1-CH₂) ; 7.00-7.24 (2H, m, 7-及び8-H) ; 7.44 (1H, d, 9-H, J=8Hz) ; 7.58 (1H, d, 6-H, J=8Hz) ; 7.96 (1H, d, 4'-H, J=8Hz) ; 8.30 (1H, d, 5'-H, J=8Hz) ; 9.05 (1H, s, 2'-H) .

【0091】同じようにして、以下が調製される。

2, 2, 8-トリメチル-5-〔2-(1, 6-ジメチル-3-ピリジニウム)エチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド (化合物13) ; 収率90%, m.p. 306-307 °C.

【0092】実施例9

2, -メチル-2-(4-ブロモフェナシル)-5-〔2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムブロミド (化合物14) ; 5mlのベンゼン中の0.61g (2mmol) の2-メチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールに、3mlのベンゼン中、0.56g (2mmol) のp-ブロモフェシルブロミドの溶液を撹拌しながら滴下し、10時間後に沈渣を濾過し、ベンゼンで洗い、そしてアセトンから再結晶化させる。収量1.08g (93%), m.p. 177-178 °C. 実測値 ; % : C57.69 ; H5.00. $C_{28}H$

ル(DMSO- d_6 , ppm, δ) : 2.30 (3H, s, 6-CH₃) ; 2.99 (4H, m, 4-及び β -CH₂) ; 3.33 (3H, s, NCH₃) ; 3.90-4.42 (4H, m, 3及び α -CH₂) ; 4.97及び5.08 (2H, 2s, 1-CH₂及びNCH₂CO, J=14Hz) ; 5.38及び5.56 (2H, 2d, NCH₂CO又は1-CH₂, J=16Hz) ; 7.00-7.40 (4H, m, 6-, 7-, 8-及び9-H) ; 7.41 (1H, dd, 4'-H, J=8Hz, J=2Hz) ; 7.50 (1H, d, 5'-H, J=8Hz) ; 7.78 (1H, d, 2 meta-H, J=8Hz) ; 7.98 (1H, d, 2 other-H, J=8Hz) ; 8.12 (1H, s, 2'-H) .

【0093】同じようにして、以下が調製される。

2, 8-ジメチル-2-フェナシル-5-〔2-(1, 6-メチル-3-ピリジニ)エチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムプロミド (化合物15) ; 収率80%, m.p. 155-160 °C.

【0094】実施例10

2, 2, 8-トリメチル-5-(2-シアノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド (化合物16) ;

方法A

20mlのアセトン中の0.253g (1mmol) のニトリル8の溶液に0.12ml (2mmol) のヨウ化メチルを撹拌しながら加え、24時間後に沈渣を濾過し、アセトンで洗い、エタノールから再結晶化させ、真空乾燥させる。収量0.358g (90%), m.p. 284-286 °C. 実測値 ; % : C51.46 ; H5.43 ; N10.3. $C_{17}H_{21}IN_3$. 計算値 ; % : 51.65 ; H5.32 ; N10.63. PMR スペクトル(DMFA- d_7 , δ) : 2.38 (3H, s, 8-CH₃) ; 3.16 (2H, t, β -CH₂) ; 3.50 (6H, s, N(CH₃)₂) ; 3.56 (2H, m, 4-CH₂) ; 4.20 (2H, m, 3-CH₂) ; 4.70 (2H, t, α -CH₂, J=7Hz) ; 5.00 (2H, s, 1-CH₂) ; 7.08 (1H, d, J=9Hz) ; 7.29 (1H, s, 9-H) ; 7.63 (1H, d, 6-H, J=9Hz).

【0095】方法B

0.1g (0.3mmol) の2, 2, 8-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1Hピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド及び3mlのアクリロニトリルの撹拌混合物に1滴の1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-ウンデセン-7 (DBU)を加え、塩沈渣を溶解させる。塩は得られる溶液に0.1gずつ、溶解が完了するまで加え(総量は0.79h (2mmol)である)、その混合物で40°Cに加熱し、そして撹拌しながら15mlのドライエーテルを滴下する。その沈渣を濾過し、エーテルで洗い、そしてエタノールから結晶化させる。収量0.65g (83%), m.p. 284-286 °C. その生成物が方法Aにより獲得できる化合物と同一である。方法Bに似たようにして、以下が調製される : 2, 2, 8-トリメチル-5-(2-カルボエトキシエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド (化合物17) ; 収率23

【0096】実施例11

2, 2, 8-トリメチル-5-[2-(5-メチル-2-ジメチルアミノエチル)-インドリル-3-メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド(化合物18); 3mlのピリジン中の0.684g(2mmol)の2, 2, 8-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド及び0.15mlの(1mmol)のDBUの混合物を溶解が完了するまで80~100℃で攪拌しながら加熱し、そしてこの手順を更に30分実施し、その混合物を冷し、真空エバポレーションし、その生成物を冷水で洗い、濾過し、そして水から2回結晶化させる。収量 0.166g (30%), m.p. 228-230℃(分解)。実測値; %: C60.20; H 6.81; N 9.89. $C_{28}H_{37}IN_4$ 。計算値; %: 60.43; H6.65. N10.07. PMR スペクトル(DMFA- d_7 , ppm, δ): 2.18及び2.36(6H, 2s, 8-CH₃及び6'-CH₃); 2.43(2H, t, 4-CH₂ J=7Hz); 2.90(2H, t, α -CH₂, J=7Hz); 3.23(2H, t, 3-CH₂, J=7Hz); 3.42(6H, s, N(CH₃)₂); 3.60(6H, s, N(CH₃)₂); 4.00(2H, t, β -CH₂ J=7Hz); 4.95(2H, s, Ind-CH₂-N); 5.50(2H, s, 1-CH₂); 6.84(1H, d, 6'-CH₂ J=8Hz); 6.90(1H, s, 4'-H); 7.02(1H, d, 7'-H, J=8Hz); 7.26(1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.31(1H, s, 9-H); 7.52(1H, d, 6-H, J=9Hz); 10.96(1H, s, a, NH)。

【0097】実施例12

2, 2, 8-トリメチル-5-メチルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド(化合物19); 2, 2, 8-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドリウムヨージド及び3mlのメチルイソシアネートの攪拌混合物に1滴のDBUを加え、その混合物を塩が溶解するまで慎重に加熱する。過剰量のメチルイソシアネートを真空でエバポレーションし、その残渣をエーテルで洗い、アセトニトリルから結晶化させる。収量 0.3g (75%), m.p. 174-175℃。実測値; %: C48.05; H 5.40; N10.33. $C_{16}H_{22}IN_3O$ 。計算値; %: C48.11; H5.65. N10.53. PMR スペクトル(DMSO- d_6 , ppm, δ): 2.23(3H, s, 8-CH₃); 2.74(3H, s, NCH₃); 0.36(2H, m, 4-CH₂); 3.13(6H, s, N(CH₃)₂); 3.67(2H, s, 3-CH₂); 4.64(2H, s, 1-CH₂); 7.00(1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.14(1H, s, 9H); 7.50(1H, d, 6H, J=8Hz); 7.88(1H, ブロードs, NH)。

【0098】実施例13

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-カルバモイル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物20); 2mlの熱湯中の0.55g(2mmol)のcis-(±)-2, 8-ジメチル-5-カルバモイル-2, 3, 4, 4a,

インドール二塩酸塩の溶液に攪拌しながら0.2g(2.5mmol)のシアン化カリウムを加える。その混合物は発泡し、そして透明となる。更なる0.08g(1mmol)のシアン化カリウムを加え、その溶液は濁り始め、冷却すると沈渣が生成し、そして混合物は粘性となる。その沈渣を濾過し、水で洗い、モルエタノールから結晶化する。収量 0.325g (72%), m.p. 116-117℃。実測値; M⁺ 249. $C_{14}H_{29}N_3O$ 。計算値; M⁺ 249. PMR スペクトル((CD₃)₂CO+CDCl₃, ppm, δ): 1.55及び1.90(2H, 2m, 4-CH₂); 2.23及び2.28(6H, 2s, 2-及び8-CH₃); 2.40(2H, m, 3-CH₂); 2.69及び3.42(3H, m, 2-1-CH₂, 9b-H); 4.30(1H, m, 4a-H); 5.64(2H, s, NH₂); 6.89(1H, d, J=8Hz); 7.01(1H, s, 9H) K 7.61(1H, d, 6-H, J=8Hz)。似たような手順を利用して以下が調製される:

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-チオカルバモイル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物21)
収率64%, m.p. 156-158℃(アセトニトリルより)。

【0099】実施例14

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-フェニルチオカルバモイル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物22); 20mlの無水エーテル中の2.63g(13mmol)のcis-(±)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの攪拌溶液に2mlのフェニルイソシアネート(1.76g; 13mmol)を滴下する。30分後、沈殿結晶を濾過し、そしてエーテルで洗う。収量4.65g(86%), m.p. 168-169℃。実測値; M⁺ 341. $C_{20}H_{23}N_3S$ 。計算値; M⁺ 341. IRスペクトル: ν = 1475(C=S), 3270(NH)cm⁻¹. PMR スペクトル:(CDCl₃, ppm, δ): 1.60及び1.97(2H, 2m, 4-CH₂); 2.30及び2.32(6H, 2s, 2-及び8-CH₃); 2.38-2.78及び3.32-3.54(5H, 2m, 3-及び1-CH₂, 9b-H); 5.20(1H, m, 4a-H); 6.99(1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.12-7.50(7H, m, 6-及び9-H, C₆H₅); 7.80(1H, s, NH)。同じように以下が調整される:

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-シクロヘキシルチオカルバモイル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物23)

収率89%, m.p. 165-166℃。

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-ブチルカルバモイル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物24)

収率88%, m.p. 157-158℃。

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-フェニルカル

—1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物25)

収率93%, m. p. 204-205℃.

【0100】実施例15

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-トリフルオロアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物26); 2mlの塩化メチレン中の0.202g (1mmol)。cis-(±)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(塩基)の攪拌容器に0.23g (0.15ml; 1.1mmol)の無水トリフルオロ酢酸を滴下する。その溶媒を60~70℃でゆっくりエバポレーションする。冷却後、1mlの水を加え、そしてその混合物を沈渣が生ずるまで攪拌する。その沈渣を濾過し、水で洗い、そして乾かす。収量0.237g (90%), m.p. 162-164℃。実測値; %: C74.87; H7.31; N12.35。C₁₅H₁₇F₃N₂O。計算値; %: C60.38; H5.75; N9.39, PMR スペクトル(CDCl₃, ppm, δ): 1.60-2.56(4H, m, 3-CH₂, 4-CH₂); 2.32及び2.38(6H, 2s, 2-及び8-CH₃); 2.75(1H, m, 9b-H); 3.46(2H, m, 1-CH₂); 4.56(1H, m, 4a-H); 7.06(1H, d, 7-H, J=5Hz); 7.12(1H, s, 9H), 7.93(1H, d, 6-H J=5Hz)。

【0101】実施例16

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-ブロモベンゾイル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩(化合物27)

2mlの塩化メタン中の0.202g (1mmol)のcis-(±)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールの(塩基)の攪拌容器に0.24g (1.1mol)の2-ブロモベンゾイルクロリドを加える。この溶媒を真空エバポレーションし、固体残渣をエーテルで洗う。収量0.37g (95%), m.p. 190-192℃。実測値; %: C56.72; H5.41; N6.55。C₂₀H₂₁BrN₂O·HCl。計算値; %: C57.13; H5.28; N6.67。塩基のPMR スペクトル(CDCl₃, ppm, δ): 2.8-3.2(4H, m, 3-CH₂, 4-CH₂); 2.28(6H, 2s, 2-及び8-CH₃); 4.00及び5.60(4H, 2m, 1-CH₂, 4a-H 9b-H); 6.7-7.8(7H, m, C₆H₅)。同じように以下が調製される:

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-メチルベンゾイル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩(化合物28); 収率93%, m. p. 241-243℃。
cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩(化合物29)

【0102】実施例17

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-ブロモプロピオニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩(化合物30)

50mlの無水ベンゼン中の6.4g (32mmol)のcis-(±)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(塩基)の攪拌溶液に0℃にて7.88ml (46mmol)の2-ブロモプロピオニルクロリドを滴下する。1時間後、塩酸塩(30)の沈渣を濾過する。収量13.1g (88%), m.p. 150℃。(分解)。沈渣を水に溶かし、炭酸ナトリウムで塩基性にし、エーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾かす。溶媒をエバポレーションし、残渣を無水エーテルから結晶化させる。このように塩基は生成される。m.p. 134℃; 実測値; %: C57.24; H6.38; N7.98。C₁₆H₂₁BrN₂O。計算値; %: C57.13; H6.30; N8.33。塩酸塩のPMR スペクトル(DMSO-d₆, ppm, δ): 1.56及び2.30(2H, 2m, 4-CH₂); 1.58(3H, d, CH₃C, J=7Hz); 2.32(3H, s, 8-CH₃); 2.80及び3.05及び3.20(3H, 2m, 1-H及び3-CH₃); 3.85(1H, m, 1-H'); 4.27(1H, m, 9b-H); 4.84(1H, m, 4a-H); 5.24(1H, m, CHCH₃); 7.12(1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.43(1H, s, 9-H); 7.90(1H, s, 6-H, J=8Hz); 9.38(1H, s, NH)。同じように以下が調製される:

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-クロロアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩(化合物31)
収率90%, m. p. 195-205℃(アルコールより)。

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-[(E)-2-ブラノイル]-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物32)

収率62%, m. p. 113-114℃。

【0103】実施例18

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-メトキシアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール塩酸塩(化合物33)

10mlのメタノール中の0.1g (4.3mmol)のナトリウムの攪拌溶液に0.63g (2mmol)の塩酸塩31を加え、次いで1時間還流し、そして冷やす。塩化ナトリウムの沈渣を濾過し、濾液をエバポレーションし、そして2mlの水及び10mlのベンゼンを加える。有機層を除去し、炭酸カリウムで乾かし、次いで塩化水素で飽和としたエタノールを加えてpH=1とし、真空中でエバポレーションし、残渣を無水イソプロパノールから結晶化さ

%: C61.56; H7.60; N 8.95。C₁₆H₂₂N₂O₂ · HCl。計算値; %: C61.19; H7.47; N 9.03。塩基のPMR スペクトル (CDCl₃, ppm, δ): 1.80(2H, m, 4-CH₂); 2.13及び2.20(6H, 2s, 2-16and 8CH₃); 2.32(3H, s, OCH₃); 2.60-3.10(5H, m, 3-CH₂ 1-CH₂, 9b-H); 3.34 (2H, m, CH₂O); 3.70(1H, m, 4a-H); 6.50 (1H d, 7-H, J=8Hz); 6.74 (1H, d, 6-H, J=8Hz); 6.81(1H, s, 9-H)。

【0104】実施例19

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-N-ピロリジノアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物34)

10mlのベンゼンの中の0.93g (3mmol) のアミド31の溶液に過剰量のピロリジンを加え、そしてこの混合物を5時間還流する。ピロリジン塩酸塩を濾過し、母液を真空でエバポレーションし、その残渣をヘキサンから再結晶化させる。収量0.65g (69%), m.p. 108-110℃。実測値; %: C72.9; H8.53; N13.35。C₁₉H₂₇N₃O。計算値; %: C72.79; H8.69; N13.41。PMR スペクトル(CD₃CN, ppm, δ): 1.35及び2.00(2H, 2m, -4-CH₂); 1.74(4H, m, (CH₂)₂); 2.18及び2.25(6H, 2s, 2-及び8-CH₃); 2.58 (4H, m, (CH₂)₂ N); 3.20-3.57 (5H, m, 1-及び3-CH₂, 9b-H); 4.48 (1H, m, 4a-H); 6.95 (1H, d, 7H, J=8Hz); 7.08(1H, s, 9-H); 7.84(1H, d 6-H, J=8Hz)

【0105】上記の手順に従い、以下が調製される。

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-N-モルホリノアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物35)

収率38%, m. p. 150-152℃(ヘキサンより)。

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-N-ピロリジノプロピオニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物36)

収率14%, m. p. 144-145℃。(エーテルより)。

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(2-N-モルホリノプロピオニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物37)

収率63%, m. p. 230℃。(エーテルより; 分解)。

【0106】実施例20

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(4-メチル-1-ピロリジノアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール

撹拌した3mlの4-メチルピリジンに0.315g (1mmol) の塩酸塩31を加え、そして撹拌を60-80℃で1時間続ける。この混合物を真空でエバポレーションし、イソプロパノールで洗い、エタノールから再結晶化し、そして真空乾燥する。収量0.29g (79%), m.p. 234-236℃; 実測値; %: C67.92; H6.90; N11.12。PMR スペクトル(DMSO-d₆, ppm, δ): 1.64(2H, m, 4-CH₂); 2.30及び2.62 (6H, 2s, 2-及び8-CH₃); 2.83(3H, s, 4'-CH₃); 3.00-3.87(4H, m, 1-及び3-CH₂); 4.24 (1H, m, 9b-H); 4.90 (1H, m, 4a-H); 6.05及び6.11(2H, 2d, CH₂CO, J=15Hz); 7.08 (1H, d, 7-H, J=8Hz), 7.38 (1H, s, 9-H); 7.70 (1H, d, 6-H, J=8Hz); 8.06(2H, d, 3'-及び5'-H, J=7Hz); 9.00 (2H, d, 2'-及び6'-H, J=7Hz)。上記の手順に従い、以下が調製される:

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(1-ピロリジニオアセチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールクロリド(化合物39)

収率80%, m. p. 280℃(エタノールより; 分解)。

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-[(2-4-メチル-1-ピロリジニウムプロピニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドールプロミド(化合物40)

収率70%, m. p. 218-220℃。(エタノールより)。

【0107】実施例21

cis-(±)-2, 8-ジメチル-5-(3-カルボキシプロピオニル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(化合物41)

5mlのエーテル中の0.202g (2mmol) の2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(塩基)の撹拌容器に0.11g (1.1mmol) の無水コハク酸を加え、その混合物を還流加熱し、冷却し、そして沈渣を濾過する。エタノールから再結晶化させる。収量 0.242g (80%), m.p. 156-159℃; 実測値; %: C67.22; H7.70; N9.33。C₁₇H₂₂N₂O₃。計算値; %: C67.51; H7.34; N9.27。PMR スペクトル(DMSO-d₆, ppm, δ): 1.30及び2.00(2H, 2m, 4-CH₂); 2.18及び2.27 (6H, 2s, 2-及び8-CH₃); 2.44(4H, m, COCH₂CH₂CO); 2.80(1H, m, 1-H); 3.41(4H, m, 1'-H, 9b-H及び3-CH₂); 4.45(1H, m, 4a-H); 6.95 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.08 (1H, s, 9-H); 7.83 (1H, d, 6-H, J=8Hz)。

【0108】実施例22

cis-(±)-2, 8-メチル-5-[(2-(6-メチル-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 9

ール三塩酸塩(化合物42)

10mlのトリフロオロ酢酸中の0.9g(2mmol)の2-メチル-5-[2(6-メチル-3-ピリジル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔4,3-b〕インドールセスキフルフェート(120℃真空乾燥)の溶液に撹拌しながら0.65g(10mmol)の亜鉛粉末を小分けして加え、その混合物を完全に溶解するまで加熱し、そして真空エバポレーションする。10mmolのエーテル及び20%の水酸化ナトリウム溶液を残渣に加え、そしてその混合物を撹拌して沈渣を溶解させる。エーテル層を取り出し、水性層を5mlのエーテルで抽出する。合わせをエーテル抽出を炭酸カリウムに乾かし、エバポレーションし、塩化水素で飽和とした過剰量のアルコールに溶かし、そして真空で乾くまでエバポレーションする。その残渣を無水エーテルで洗い、エタノール・アセトンから結晶化させ、真空乾燥する。収量0.52g(65%), m.p. 234-236℃; 実測値; %: C58.10; H6.53; N10.05。C₁₀H₂₅N₃・HCl。計算値; %: C57.81; H6.80; N10.12。塩基のPMRスペクトル(CDCl₃, ppm, δ): 1.76(2H, m, 4-CH₂); 2.10及び2.41(6H, 2s, 2-CH₃及び6'-CH₃); 2.58-2.77(4H, t+m, β-及び3-CH₂, J=7Hz); 3.00-3.30(5H, m, α-及び1-CH₂, 9b-H); 3.48(1H, m, 4a-H); 6.40(1H, d, 6-H,

J=7Hz); 6.64(1d, s, 9-H, J=7Hz); 6.88-7.06(3H, m, 7-,8-及び5'-H); 7.31(1H, dd, 4'-H, J₁=9Hz, J₂=3Hz); 8.29(1H, d, 2'-H, J=8Hz)。

【0109】実施例23

cis-(±)-2,2,8-トリメチル-5-カルバモイル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4,3-b〕インドリウムヨージド(化合物43)

2mlのアセトニトリル中の0.14g(0.57mmol)の化合物20の溶液に0.1ml(0.15mmol)のヨウ化メチルを加える。24時間後、沈渣を濾過し、冷アセトニトリルで洗い、エタノールから結晶化される。収量0.21g(95%), m.p. 274-276℃。実測値; %: C49.80; H5.33; N10.45。C₁₅H₂₂IN₃O。計算値; %: C49.63; H5.39; N10.22。PMRスペクトル(DMSO-d₆, ppm, δ): 1.76及び2.32(1H, 2m, 4-CH₂); 2.23(3H, s, 8-CH₂); 2.92及び3.20(6H, 2s, N⁺(CH₃)₂); 3.35(2H, m, 1-CH₂); 3.71, 3.82及び4.10(3H, 3m, 3-CH₂, 9b-H); 4.46(1H, m, 4a-H); 6.54(2H, s, NH₂); 7.00(1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.22(1H, s, 9-H); 7.70(1H, d-6H, J=8Hz)。

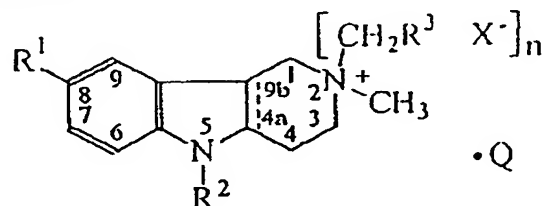
【0110】合成した式Iの化合物を表1に列挙する。

【0111】

表 1

式Iの2-メチル-5,8-置換化2,3,4,5-テトラヒドロ-1Hピリド〔4,3-b〕インドール(1-9), その第四級塩(10-19)及び-2,3,4,4a5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4,3-b〕インドール(20-43)。

【化85】



【0112】

No. Com.	R¹	R²	R³-CH₂-	X	Q•
1	Me₂CH-	H	-	-	HCl
2	Me	2,4-Me₂C₆H₃-CH₂-	-	-	HCl
3	Me	Et₂N-(CH₂)₂-	-	-	2HCl
4	Me	(CH₂)₅N-(CH₂)₂-	-	-	2HCl
5	Me	(CH₂)₆N-(CH₂)₂-	-	-	2HCl
6	Me	(PhCH₂)₂N-(CH₂)₂-	-	-	2HCl
7	Me	NC-(CH₂)₂-	-	-	-
8	Me	HOCO-(CH₂)₂-	-	-	HCl
9	Me	EtOCO-(CH₂)₂-	-	-	HCl
10	Me	H	C₆H₄(CO)₂N-	Br	-

11	H	6-Me-3-py-(CH ₂) ₂ -	Me	I	-
12	H	1, 6-Me ₂ -3-Py ⁺ -(CH ₂) ₂ - (I ⁻)	Me	I	-
13	Me	1, 6-Me ₂ -3-Py ⁺ -(CH ₂) ₂ - (I ⁻)	Me	I	-
14	H	6-Me-3-py-(CH ₂) ₂ -	4-BrC ₆ H ₄ COCH ₂ -	Br	-
15	Me	6-Me-3-py-(CH ₂) ₂ -	Ph-COCH ₂ -	Br	-
16	Me	NC-(CH ₂) ₂ -	Me	I	-
17	Me	EtOCO-(CH ₂) ₂ -	Me	I	-
18	Me	5-Me-2-[Me ₂ N-(CH ₂) ₂]- indolyl-3-CH ₂ -	Me	I	-
19	Me	MeNH-CO-	Me	I	-
20*	Me	H ₂ N-CO-	-	-	-
21	Me	H ₂ N-CS-	-	-	-
22	Me	PhNH-CS-	-	-	-
23	Me	c-C ₆ H ₁₁ NH-CS-	-	-	-
24	Me	n-BuNH-CO-	-	-	-
25	Me	PhNH-CO-	-	-	-
26	Me	CF ₃ -CO-	-	-	-
27	Me	2-BrC ₆ H ₄ -CO-	-	-	HCl
28	Me	2-MeC ₆ H ₄ -CO-	-	-	HCl
29	Me	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ -CO-	-	-	HCl
30	Me	Be-CH(Me)-CO-	-	-	HCl
31	Me	ClCH ₂ -CO-	-	-	HCl
32	Me	(E)-Me-CH=CH-CO-	-	-	-
33	Me	MeOCH ₂ -CO-	-	-	HCl
34	Me	(CH ₂) ₄ N-CH ₂ -CO-	-	-	-
35	Me	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N-CH ₂ CO-	-	-	-
36	Me	(CH ₂) ₅ N-CH(Me)-CO-	-	-	-
37	Me	O(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH(Me)- CH ₂ CO-	-	-	-
38	Me	4-Me-1-Py ⁺ -CH ₂ -CO- (Cl ⁻)	-	-	-
39	Me	1-Py ⁺ -CH ₂ -CO- (Cl ⁻)	-	-	-
40		4-Me ₂ -1-Py ⁺ -CH(Me)CO- (Br ⁻)	-	-	-
41	Me	HOCO-(CH ₂) ₂ -CO-	-	-	-
42		6-Me-Py-3-(CH ₂) ₂ -	-	-	3HCl
43	Me	H ₂ N-CO-	Me	I	-

* -20から43までのc i s-(±)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール(即ち、
【化86】

— — —

は標準結合である)。

【0113】本発明に係る式Iの化合物は前記した通り、生物学試験結果により実証される抗-NMDA活性を有する。

【0114】生物学的実験データ

マウスを用いて実験した。試験化合物を、NMDA注射の40分前に腹腔膜内注射した。この化合物は0.2mlの5%の水性ジメチルスルホキシドの溶液形態で用いた。予めエーテル麻酔しておき、マウスの頭上の皮膚移植片を除き、そして細いドリルを用いて頭蓋に穴を開いた。次いでNMDAをマイクロシリンジを用い、側脳室に0.1μgの用量において14μlの容量にて注射した。マイクロシリンジ針の侵入深さは2.5mmとした。NMDA捕捉の精度はメチレンブルーの注射により管理した。術後、創傷を2%のNovocain溶液〔V.V.Grigrorye

Med., 1989, No. 9, pp. 299-302) で処理した。麻酔のぬいた後、マウスの痛み又は緊張の徴候を全く示さなかった。結果の評価は手術の2~4時間後に行った。

【0115】検定用動物として、生理溶液を受容したものを使用した。検定用グループにおいては、マウス当り0.1 μ gの用量でのNMDAの側脳室への注射は動物の走りまわり、飛びまわり、痙攣及びその後の死をもたらした。実験グループにおいては、試験物質の事前注射は痙攣の発生及び動物の死を防いだ。

【0116】各物質用量を6~8匹の動物を含んで成るグループで調製した。

【0117】化合物の活性はED₅₀値として評価し(50%の動物の痙攣発症及び死を防ぐ物質の用量)、その値はLitchfield and Wilcoxon [Litchfield J.T., Wilcoxon F.J., J. Pharmacol. Exp. Ther.-1949, v.96, pp.99-114]の方法を利用して評価した。

【0118】試験結果を表2に示した。標準物質として、2-アミノ-5-ホスホ拮抗酸(AP5)も試験した。これはNMDA-レセプター拮抗因子として知られる [Evans ら, Brit J. Pharmacol., 1982, v75, p.65]。前記データを表2においても報告する。

【0119】表2に示すデータから、本発明に係る式1の化合物は9~46mg/kgのED₅₀の範囲において腹腔膜内注射に基づく抗-NMDA活性を示し、標準物質AP5の活性の4.2~21倍であった。そして、前記化合物は調べた活性用量範囲内では顕著な神経毒作用をもたず、このことはそれらを医薬品における利用、病理性メカニズムにグルタミン酸作用性ニューロメディエータ系が関与している病気の処置及び予防、特に神経変性病、例えばアルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳虚血症、梗塞、血管痙攣、低血糖症、心停止、てんかん、脳障害、精神分裂病、麻痺、他の処置における利用にとって有用なものとする。

表 2

1H-ピリド-[4, 3-b]インドールの水素化誘導体の抗-NMDA活性

化合物No	ED ₅₀ (mg/kg)	化合物No	ED ₅₀ (mg/kg)
1	30 ± 5	24	17 ± 3
2	35 ± 7	25	23 ± 2
5	36 ± 4	26	45 ± 6
6	42 ± 5	27	32 ± 5
7	46 ± 6	28	27 ± 4
8	29 ± 4	29	18 ± 2
11	11 ± 2	30	24 ± 4
12	32 ± 4	31	16 ± 4
13	14 ± 2	32	41 ± 4
14	13 ± 3	33	35 ± 0
15	9 ± 2	34	23 ± 2
16	42 ± 5	35	38 ± 4
17	13 ± 2	38	42 ± 5
18	14 ± 2	39	30 ± 5
19	33 ± 4	40	29 ± 5
20 ^a	4 ± 6	41	45 ± 10
22	29 ± 5	43	36 ± 4
23	23 ± 5	AP5 (標準品)	190 ± 1

^a -20~43-cis-(±)-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド-[4, 3-b]インドール。

【0120】急性毒性の決定
物質の急性毒性を体重22~26gの雄のホワイトモングレルマウスで決定した。物質は1%のデンアン溶液中の溶液又は懸濁物の形態で腹腔膜内注射した。観察期間は14日とした。LD₅₀態様での毒性をLitchfield and

Wilcoxon [Litchfield J.T., Wilcoxon F.J., J. Pharmacol. Exp. Ther.-1949, v.96, pp.99-114]の方法に従って計算した。

【0121】当該化合物毒性の例を表3に示す。

表 3

化合物No.	LD ₅₀ , mg/kg
8	150
11	80
15	75
16	105
21	150
22	650
28	45
29	115
30	800
31	350
38	70
AP5	1100

【0122】行った試験の結果として、試験化合物のLD₅₀は45～800mg/kgであることが確立された。化合物の毒性分類に従い、前記化合物は中程度及び低濃度の毒性のものと認定されうる。一定の化合物の急性毒性はAP5に関する急性毒性値より若干超えるものもあるが、LD₅₀/ED₅₀比として定義される治療指数パラメーターの対比(D.N.Plutitsky ら、-Knim. Pharm. Zh., 1986, No.10, pp.1209-1213)は試験した化合物のほとんどがAP5と比べ実質的に好適なものであることを示唆する。

【0123】本発明の次の観点は病原メカニズムにグルタミン酸作用性ニューロメディエーター系が関与する病気の処置及び予防の方法であり、この方法は有効量の式Iの化合物で患者を処置することを含んで成る。

【0124】活性成分(式Iの化合物又はその薬理的に許容される塩)の用量は多くの要因、例えば患者の年齢、性別又は体重、病気の症状及び症度、処方する具体的な化合物、投与形態、活性化合物を含む製剤の形態に依存して変わる。

【0125】原則として、処方する全用量は1日当り1～200mgとする。全用量は数回、例えば1日当り1～4回の投与に分けてよい。経口処方では、活性物質の全用量域は1日10～200mg、好ましくは15～150mgとする。非経口投与では、処方する用量域は1日当り5～100mg、好ましくは5～50mgとし、そして静脈注射においては、1日1～50mg、好ましくは1～25mgとする。具体的な用量はかかりつけの医師により選定されうる。

【0126】医薬品に利用されるのと同様に、本発明に係る式Iの化合物は組成物の形態で利用されることが推奨され、これは本発明の次の観点である。

【0127】本発明に係る薬理組成物は当業界に公知の一般的に受け入れられている手順を利用して調製すべき

の化合物又はその薬理的に許容される塩(「活性化合物」として表示)により代表されるものを含んで成り、その量は5～30重量%を占めており、それは1又は複数種の薬理的に許容される補助剤、例えば希釈剤、結合剤、緩和剤、吸着剤、芳香物質、風味剤と組合されている。公知の方法に従うと、薬理組成物は液体又は固体医薬形態により代表される。

【0128】固体医薬形態の例には、例えば、錠剤、ペレット、ゼラチン、カプセル等が含まれる。

【0129】注射及び非経口投与のための液体医薬品の例には溶液、エマルション、懸濁物、等が含まれる。

【0130】組成物は通常は活性化合物を液体又は細かく分割された固体担体と混合することを含む標準手順を利用して調製する。

【0131】錠剤状の本発明に係る組成物は5～30%の活性化合物及び充填剤又は担体を含んで成る。錠剤に利用される後者のものは：a) 希釈剤：サトウ、ラクトース、グルコース、塩化ナトリウム、ソルビトール、アンニトール、グリコール、二置換化リン酸カルシウム；b) 結合剤：マグネシウムアルミニウムシリケート、デンプンペースト、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びポリビニルピロリドン；c) 緩和剤：デキストロース、アガー、アルギニン酸又はその塩、デンプン、ツイン。

【0132】製剤1

15.0mgずつの化合物9を含む100gの錠剤

化合物9 15.0mg

ラクトース 40.0mg

アルギニン酸 20.0mg

クエン酸 5.0mg

トラガカント 20.0mg

【0133】錠剤は活性成分を1又は複数種の追加の成分と一緒に圧搾又は成形することにより形成できうる。

又は顆粒の如く自由形態の活性成分150g(10,000錠の調製に必要な量)を結合剤トラガカント(200g)と混合し、希釈剤ラクトース(400g)と混合し、緩和剤アルギニン酸(200g)及び風味料クエン酸(50g)をこの混合物に加える。

【0135】ゼラチンカプセルにおいては、着色剤及び安定剤を更に加える。使用する着色剤は：テトラジン、インジゴとする。使用できる安定剤はナトリウムメタビスルフィット、ナトリウムベンゾエートでよい。提唱のゼラチンカプセルは1〜20%の活性成分を含んで成る。

【0136】製剤2

50mgずつの化合物31を含む50mgのカプセル

化合物31	50.0mg
グリセロール	100.0mg
砂糖シロップ	290.0mg
ミント油	40.0mg
ナトリウムベンゾエート	10.0mg
アスコルビン酸	5.0mg
テトラジン	5.0mg

【0137】500gの活性物質(化合物31)(10,000錠を調製するために必要な量)を細かく分割し、そしてグリセロール(1000g)及び砂糖シロップ(2900g)と一緒に混合槽の中で混合する。混合後、ミント油(400g)、ナトリウムベンゾエート(100g)、アスコルビン酸(50g)及びテトラジン(50g)を混合物に加える。ゼラチンカプセルは落下法により形成する。この方法は医薬溶液及び加熱したゼラチン塊(900gのゼラチン)の冷却ワセリン油へ

の同時落下投入を施す。その結果、使用準備の整った、且つ50mgの活性物質を含んで成る医薬品で充填された蓋なし球状カプセルが形成される。

【0138】この組成物の注射形態は好ましくは等張溶液又は懸濁物で代表される。上記の形態は滅菌された得、そして添加剤、例えば保存剤：ナトリウムメタビスルフィット、安息香酸、ナトリウムベンゾエート、メチルパラベンとプロピルパラベンの混合物；安定剤：アプリコットゴム及びアラビアゴム、デキストリン、デンブペースト、メチルセルロース、ツイン；浸透圧を調節する塩(塩化ナトリウム)又は緩衝剤を含みうる。更に、この溶液はその他の治療物質を含んで成りうる。

【0139】製剤3

20mgずつの化合物24を含む2mlのアンブ

化合物24	20.0mg
0.9%の塩化ナトリウム	1.6ml
安息香酸	10.0mg
メチルセルロース	10.0mg
ミント油	0.4ml

【0140】注射形態を調製するため、活性化化合物24(20g；1000アンブルを調製するために必要な量)を細かく分割し、そしてミント油(400ml)と一緒に混合チャンバー(1000g)の中で混合し、次いでメチルセルロース(10g)を加え、0.9%の塩化ナトリウム溶液(1600ml)と混ぜ、そして最後に安息香酸(10g)を加える。得られる溶液を2mlのアンブルに充填し、そしてスチームで30分滅菌する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
A61K 31/435

識別記号
AED

庁内整理番号

F I

A61K 31/435

技術表示箇所

AED

(72)発明者 アンドレイ ザハロビッチ アファナシエフ
ロシア連邦、モスコフスカヤ オブラスト、ノギンスキー レオン、ボゼロク チェルノゴロフカ、プロスペクト ストロイ
テレ、2、クバルチャーラ 103

(72)発明者 スベトラナ バシリエフナ アファナシエフ
ロシア連邦、モスコフスカヤ オブラスト、ノギンスキー レオン、ボゼロク チェルノゴロフカ、プロスペクト ストロイ
テレ、2、クバルチャーラ 103

(72)発明者 セルゲイ オレゴビッチ バチューリン
ロシア連邦、モスコフスカヤ オブラスト、ノギンスキー レオン、ボゼロク チェルノゴロフカ、ウリツァ ツェントラル
ナヤ、4、クバルチャーラ 47

(72)発明者 セルゲイ エフゲニエビチ トラチェンコ
ロシア連邦、モスコフスカヤ オブラスト、ノギンスキー レオン、ボゼロク チェルノゴロフカ、ウリツァ ツェントラル
ナヤ、4、クバルチャーラ 41

(72)発明者 ウラジミール ビクトロビチ グリゴリエ
フ
ロシア連邦, モスコフスタヤ オブラ
スト, ノギンスキー レオン, ポゼロク チ
ェルノゴロフカ, インスティチュツキー
プロスペクト, 13, クバルチャーラ 60

(72)発明者 マリナ アブラモフナ ユロフスカヤ
ロシア連邦, モスクワ, スマコイ プロエ
ド, 21, コルプス 4, クバルチャーラ 42

【外国語明細書】

1. Title of Invention

HYDROGENATED PYRIDO[4,3-b]INDOLES DERIVATIVES,
A PROCESS FOR PREPARING THEREOF, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION
AND A METHOD OF TREATMENT

2. Detailed Explanation of the Invention

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel hydrogenated pyrido[4,3-b]indoles derivatives which possess the pharmacological activity. In particular, the present invention relates to substituted tetra- and hexahydropyrido[4,3-b]indoles and pharmaceutically acceptable salts thereof, to processes for preparing thereof, to pharmaceutical compositions comprising said compounds, and to a method of treatment of various diseases, neurodegenerative among those, for example, Alzheimer's disease (AD), which are based on the influence to NMDA-receptors, and, as a result, on regulation of glutamatergic neuromediator system activity.

BACKGROUND OF THE INVENTION

NMDA-receptors represent a subdivision of glutamate receptors in central and peripheral nervous systems, the most specific antagonist for which being N-methyl-D-aspartate (NMDA). In the form of a receptor-ionophoric complex, NMDA-receptors are linked with calcium-transporting canals of

neuronal membranes, the latter determining their role in pathogenesis of such neurologic disorders as hypoxiaischemia, hypoglycemia, spastic states, brain injuries, and chronic neurodegenerative diseases as well (among those AD, Huntington's chorea, lathurism, amyotrophic lateral sclerosis) [J.W. McDonald, M.V. Johnston - Brain Res. Rev., 1990, v. 15, pp. 41-70 (and references cited therein)]. The possibility of regulation of endocellular calcium pool determines the great pharmacological importance of NMDA-receptors' specific antagonists. At present a number of NMDA antagonists is suggested as antidepressants [J. Maj, V. Klimek, Z. Rogoz, G. Skuza - Pol. J. Pharmacol., 1993, v. 45, pp. 549-593; R. Trullas, P. Skolnic - Eur. J. Pharmacol., 1990, v. 185, No. 1, pp. 1-10], anxiolytics [R.W. Dunn, R. Corbet, L.L. Martin, J.F. Payack, L. Laws-Ricker, C.A. Wilmot, D.K. Rush, J.F. Cornfeldt, S. Fielding - Prog. Clin. Biol. Res., 1990, v. 361, (Curr. Future Trends Anticonvulsant Anxiety, Stroke Ther.), pp. 495-512], anticonvulsive preparations [J.M. Ferkany, W.J. Krezotarski - Prog. Clin. Biol. Res., 1990, v. 361, (Curr. Future Trends Anticonvulsant Anxiety, Stroke Ther.), pp. 525-541; W.J. Schmidt, B. Zadow, B.D. Kretschmer - Aminoacids, 1991, v. 1, No. 2, pp. 225-237], and neuroprotectors [S. Fielding, J. Wilker, J.C. Chernack, V. Ramizer, C.A. Wilmot, M.L. Cornfeldt, K.A. Rudolphi, L.L. Martin, J.F. Payck, D.K. Rush - Prog. Clin. Biol. Res., 1990, v. 361, pp. 495-512 (Curr. Future Trends

Anticonvulsant Anxiety, Stroke Ther.); T.Nakao, A. Nishiyama, H. Tanaka, Y. Morimoto, S. Takehara - Pat. Jap. 04,257,589 [92,257,589] (CO7D 495/14) of February 12th, 1991).

It is known that a great number of neurotic diseases (such as AD, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, and brain ischemia) is related with excitatotoxicaction of neuromediatory excitatory amino acids (EAA) - glutamate and aspartate (Excitatory Amino Acids and Drug Research, ED. By M.R. Szewczak & N.J. Hrib, Alan R. Liss, Inc., New York, 1989, p.380; The NMDA Receptor, EDS. Watkins & Collingridge G., 1989, IRL Press). In accordance with said mechanism, the hyperexcitation of neurons after long-term activation of their NMDA-receptors by glutamate leads to excessive transport of calcium ions into a cell, the latter initiating a number of pathologic metabolic processes which finally cause destruction of nervous cells (D.W. Choi, Neurone, 1988, v. 1, pp. 623-634).

In particular, in the case of AD, the large-scale destruction of neurons is supposed to take place as follows. The neurotoxic factor which causes neurodegenerative processes in neurons is endogenic oligopeptide β -amyloid, which is comprised in neurotic patches liberally placed on the brain surface of patients sick with AD (A.T. Prelli - J. Neurochem., 1988, v. 51, p. 648; Y.V. Yanker - Science, 1990, v. 250, p.279). According to the recent investigations, β -amyloid substantially increases the glutamate excitotoxic

action which is realized via the NMDA-receptors system (Koh et al., Brain Res., 1990, v. 533, p. 315; Mattson et al., J. Neurosci., 1992, v. 12, p. 376). As a result of the aforesaid, the concentrations of glutamate mediator which are non-toxic under normal conditions, become, under conditions of evoking β -amyloidose, toxic for neurons, and thus cause their destruction.

Thus, the search of effective brain NMDA-receptors antagonists which are capable of preventing the realization of neurotoxic action of β -amyloid, is considered to be an original and advanced approach to creation of neuroprotectors possessing a broad action spectrum.

SUMMARY OF THE INVENTION

As a result of the performed investigations directed to the search of novel compounds possessing anti-NMDA activity, the Inventors have found a great group of tetra- and hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole derivatives which exhibit the above-indicated type of activity.

The present invention relates to novel 2-methyl-5,8-substituted 2,3,4,5-tetra- and 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles, quaternary derivatives thereof having the quaterinsed nitrogen atom at the position 2, and to pharmacologically acceptable acid salts thereof described in details below, these representing one of the invention's aspects.

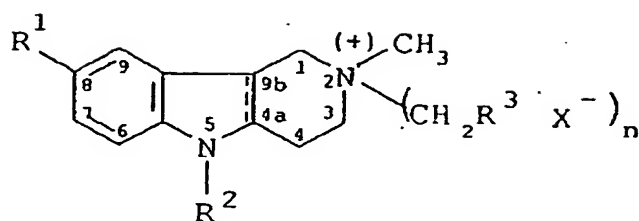
Another aspect of the invention is a process for preparing said compounds.

Further aspect of the invention is a method of treating diseases, which comprises of the administration to a patient an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In particular, the invention is directed to a treatment of diseases which pathogenesis is related to disorders in glutamatergic mediator system, such as a chronic neurodegenerative diseases (among those AD, Huntington's chorea), brain ischemia, epilepsy, schizophrenia, and some of critical states (including angiospasm, cerebral injury, paralysis).

More further aspect of the invention is a pharmaceutical composition which includes therapeutically effective amount of a compound according to the invention and therapeutically acceptable inert auxiliary agents, such as carriers, fillers, etc.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The object of the present invention is novel 2-methyl-5,8-substituted 2,3,4,5-tetra- and 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-H-pyrido[4,3-b]indoles and quaternary salts thereof (with the quaternized nitrogen atom at the position 2) having a general formula (I):

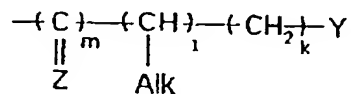


wherein:

the dotted line and accompanying continuous line (---) represent an ordinary or a double bond;

R^1 is H or lower alkyl;

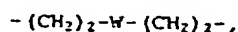
R^2 is 2-[2-(N-methyl-N- R^1 -methylamino)ethyl]-5- R^1 -indolyl-3-methyl group wherein R^1 is as defined above, and R^3 is defined below, or a group of the general formula:



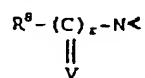
wherein:

Y is selected from a group consisting of: H, halogen, cycloalkyl, ethenyl optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted aryl or COOR^4 (wherein R^4 is H, alkyl, aralkyl, aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituent A defined below)); a group OR^4 (wherein R^4 is as defined above); alkylsulfonyl; arylsulfonyl; a group NR^5R^6 wherein R^5 and R^6 may be the same or different and each independently is H; alkyl; cycloalkyl; aralkyl, aryl (optionally substituted with one, two or three

substitutents defined below); 2-, 3-, or 4-pyridyl;
alkylsulfonyl; arylsulfonyl; or one of substituents R^5 or R^6
may represent COR^7 (wherein R^7 is: H, alkyl, alkoxy,
cycloalkyl, aralkyl, aryl optionally mono-, di- or tri-
substituted with substituent A defined below, 2-, 3-, or 4-
pyridyl; or R^5 and R^6 taken together represent a group of the
general formula:



(wherein W is -O-, $-(CH_2)_q-$ (where $q = 0, 1$ or 2); or



(wherein R^8 is H, alkyl, aryl optionally mono-, di- or tri-
substituted with a substituent A defined below; V is H_2 or O;
 $r = 0$ or 1); or R^5 or R^6 taken together with the nitrogen
atom to which they are attached form an N-phthalimido group
optionally mono-, di-, tri- or tetra-substituted with a
substituent A defined below; COR^9 (wherein R^9 is H, alkyl,
aralkyl, aryl optionally mono-, di- or tri-substituted with a
substituents A defined below; OH, an alkoxy group, NR^5R^6
group defined above except for the optionally substituted N-
phthalimido group, 2-, 3-, or 4-pyridyl); CN; CHal, (wherein
Hal is chloro, fluoro or bromo); aryl (optionally mono-, di-
or tri-substituted with substituents A defined below); 2-, 3-
or 4-pyridyl (optionally mono-, or di-substituted with
lower alkyl) and the respective quaternary salts of $1-R^3CH_2-$

pyridinium-2, -3 or -4 (where R^1 is defined below; trialkyl ammonium; cycloalkyl ammonium; N-azinium and N-azolium;

Z is O, S or H_2 ;

k is 0 or an integer 1 to 4;

l , m and n are independently 0 or 1;

while:

- 1) Y may have any of the indicated meanings only when $k+m \geq 2$, and $l=0$;
 - 2) when $k = l = m = 0$ then Y is not halogen, $CHal$, OR^4 , NR^5R^6 , aryl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
 - 3) when $k = 1$ and $l = m = 0$, then Y is not halogen, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
 - 4) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is O, then Y is other than halogen, OH, CN, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
 - 5) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is S, then Y is only NR^5R^6 group wherein R^6 is hydrogen;
 - 6) when $l = 0$, then Z is other than H_2 ;
 - 7) when $k = 0$ and $l = m = 1$, then Z is other than S;
- R^3 is a group $-(CH_2)_k-Y'$ (wherein Y' is as defined above for Y , and k is as defined above);

while:

when $k = 0$, then Y' is other than halogen, a group NR^5R^6 , trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;

X^- is an anion of a pharmacologically acceptable acid; and substituents A are selected independently from the following group: halogen, lower alkyl, a lower alkoxy group, NO_2 , CN, COR^5 (wherein R^5 is as defined above except for pyridyl derivatives), CF_3 , NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined above);

provided that

a) if $-----$ is a double bond and $n = 0$, when R^1 is methyl, R^2 is other than H, methyl, benzyl, 2-pyridylmethyl, 2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, or 3-(N,N-dimethylamino)propyl; and when R^1 is H, then R^2 is (except for the stated above) other than n-butyl, cyclohexyl, 4-chlorobenzyl, 2-phenylethyl, 2- and 3-pyridyl, 1-(2-pyridyl)ethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 1-(3-pyridyl)ethyl, 1-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl, diethylaminocarbonyl, hydroxymethyl, 2-methyl-3-(N,N-dimethylamino)propyl, and than a group of the general formula $R^{10}O-(CH_2)_1-$ (wherein R^{10} is C_1 - C_4 alkyl, cyclohexyl or phenyl); and than a group of the general formula $R^5R^6N-(CH_2)_p-$ (wherein $p=2$ and R^5 and R^6 each is ethyl, or R^5 and R^6 taken together represent tetra- or pentamethylene; or $p=3$ and R^5 and R^6 taken together represent a group - $(CH_2)_2W(CH_2)_2-$ (wherein W is $-O-$, NCH_3 , $NCH_2C_6H_5$));

b) if $-----$ is an ordinary bond and $n=0$, when R^1 is H, R^2 is other than H, methyl, ethyl, benzyl, acetyl, chloroacetyl,

or (N-morpholino-, or N-piperidino-, or N,N-dimethylamino)acetyl, 3-chloropropionyl, 3-(3-morpholino)propionyl or 5-chloropentanoyl; when R^1 is methyl, then R^2 is other than H, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, acetyl, 2-ethylhexanoyl, (E)-2-butenoyl in the case of cis-(-)-isomer, (E)-cinnamoyl;

c) if ----- is a double bond and $n = 1$, then, when each of R^1 and R^2 is H, and X is iodo, R^3 is other than H, methyl, ethyl or propyl; when each of R^1 and R^2 is H, and X is methylsulfate, then R^3 is other than benzyl; when R^1 is H, R^2 is methyl, and X is iodo, then R^3 is other than H; when R^1 is methyl, then R^2 is H, and X is iodo, then R^3 is other than H or methyl; when R^1 is H, R^2 is phenyl, and X is chloro, then R^3 is other than H or benzyl; when R^1 is H, R^2 is phenyl, and X is iodo, then R^3 is other than 3-(N,N,N-trimethylammonium)propyl iodide;

and salts of compounds of formula I with pharmacologically acceptable acids.

The term "halogen" used here means chloro, bromo, fluoro or iodo.

The term "lower alkyl" used in above definitions and in the subsequent specification means an alkyl group having a straight or a branched chain containing from 1 to 4 carbon

atoms, for example, methyl, ethyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl and the like.

The term "alkoxy" means a group AlkO wherein the alkyl moiety is as the alkyl group defined above. The examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, butoxy and the like.

The term "cycloalkyl" means a cyclic saturated hydrocarbon group having 5-7 ring carbon atoms, its examples include cyclopentyl, cyclohexyl and the like.

The term "aryl" means an unsubstituted or a substituted phenyl or naphthyl group. The substituents in the aforesaid groups may be halogens (for example, chloro, bromo and the like), lower alkyl groups (for example, methyl, ethyl, isopropyl and the like.), lower alkoxy groups (for example, methoxy, ethoxy, isopropoxy and the like.) cyano, nitro, trihalomethyl groups (for example, trifluoromethyl and the like.), the optionally substituted amino groups (for example, amino, dimethylamino, acetylamino *N*-piperidino, *N*-phthalimido groups and the like.), acetyl groups (for example, formyl, acetyl, benzoyl and the like.), carboxamide groups (for example, *N,N*-diethylcarboxamido group and the like.), carboxy groups, carboalkoxy groups and the like.

The term "aralkyl" means aryl defined above to which an alkyl group is attached as defined above.

The term "cycloalkylammonium" means a substituted ammonium group, of which two or three bonds form a non-aromatic mono- or bicyclic system optionally a carbocyclic

one. Examples of suitable substituents include: 1-methylpiperidinium-1; 1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinium-1; 4-methylmorpholinium-4; quinuclidinium-1 and the like.

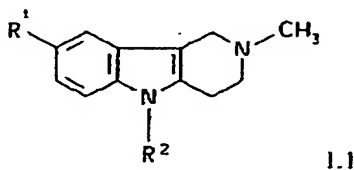
The terms N-azinium and N-azolium mean, respectively, 6- and 5-member heteroaromatic cations bonded by quaternized atom and containing not more than two nitrogen atoms in a ring, which is optionally substituted at free positions and is optionally annealed. The examples of suitable substituents include the following: pyridinium-1, iso-quinolinium-2, pyrimidinium-1, 3-methylbenzimidazolinium-1, oxazolinium-3, and the like.

The term "salt with pharmacologically acceptable acid" covers the salts of all pharmacologically acceptable acids, both inorganic (e.g., hydrochloric, sulfuric, phosphoric and the like) and organic (e.g., oxalic, citric, tartaric, maleic, succinic, methylsulfonic, p-toluenesulfonic and the like) ones.

THE PREFERABLE EMBODIMENTS OF THE INVENTION

Among the compounds of formula (I) which represent one aspect of the present invention, the following three subgroups of compounds represented by formulae (I.1), (I.2) and (I.3) shown below are preferable. In particular, the preferable compounds are:

I.1 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



wherein:

R^1 is as defined above for formula I;

R^2 is a group of the general formula $-(CH_2)_x-Y$ wherein y is selected from the group consisting of:

H,

halogen,

cycloalkyl,

ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower

alkyl, mono-substituted aryl or β -mono-substituted with

$COOR^4$ group wherein R^4 is as defined above for the

formula I);

OR^4 (wherein R^4 is as defined above for formula I);

alkylsulfonyl;

arylsulfonyl;

NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined above for the formula I);

COR^3 (wherein R^3 is as defined above for formula I);

CN;

CHal, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); aryl

(optionally mono-, di- or tri-substituted with

substituents A defined above for formula I);

2-, 3- and 4-pyridyl optionally substituted with lower alkyl,

and corresponding 1-R³CH₂-quaternary salts (wherein R³ is as

defined above for formula I); trialkyl ammonium; cycloalkyl

ammonium; N-azinium and N-azolium; and k is as defined above

for formula I;

while:

1) when k = 0, then Y is other than halogen, CHal, OR⁴,

NR⁵R⁶, aryl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-

azinium or N-azolium;

2) when k = 1, then Y is other than halogen, trialkyl

ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;

provided that:

when R¹ is methyl, then R² is other than H, methyl, benzyl,

2-pyridylmethyl, 2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl, 2-(4-

pyridyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, or 3-(N,N-

dimethylamino)propyl;

and when R¹ is H, then R² is also other than n-butyl,

cyclohexyl, 4-chlorobenzyl, 2-phenylethyl, 2- and 3-pyridyl,

1-(2-pyridyl)ethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 1-(3-pyridyl)ethyl,

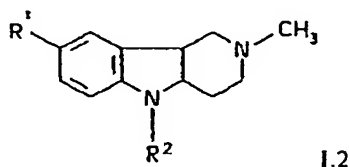
1-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl, diethylaminocarbonyl, hydroxy-

methyl, 2-methyl-3-(N,N-dimethylamino)propyl, and other than

a group of the general formula R⁴O(CH₂)₁-, or of a group of

the general formula R⁵R⁶N-(CH₂)₁-, -;

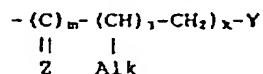
1.2 2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles
of the general formula:



wherein

R^1 is as defined above for formula I,

R^2 is a group of the general formula:



wherein Y, Z, m, l and k are as defined above for formula I:

while:

- 1) when $k = l = m = 0$, then Y is other than halogen, CHal, OR^6 , NR^5R^6 , aryl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 2) when $k = 1$, and $l = m = 0$, then Y is other than halogen, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 3) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is O, then Y is other than halogen, OH, CN, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 4) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is S, then Y is only the NR^5R^6 group wherein one of the substituents R^5 or R^6 is hydrogen;

5) when $l = 0$, then Z is other than H_2 ,

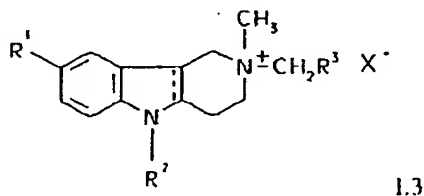
6) when $k = 0$, and $l = m = 1$, then Z is other than S ;

provided that:

when R^1 is H , then R^2 is other than H , methyl, ethyl, benzyl, acetyl, chloroacetyl or (N-morpholino- or N-piperidino- or N,N-diethylamino)acetyl, 3-chloropropionyl, 3-(N-morpholino)-propionyl or 5-chloropentanoyl;

and when R^1 is methyl, then R^2 is other than H , 2,2,2-trifluoroethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, acetyl, 2-ethylhexanoyl, (E)-2-butenoyl in the case of cis-(-)-isomer and (E)-cinnamoyl.

1.3 Quaternary salts of 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro- and 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at position 2) of the general formula:

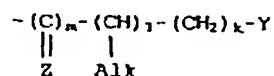


wherein:

the dotted line and accompanying continuous line (---) represent an ordinary or double bond; and

R^1 and X^- are as defined above for formula I;

R^2 is 2-(2-(N-methyl-N- R^1 -methylamino)ethyl)-5- R^1 -indolyl-3-methyl group, wherein R^1 and R^3 are as defined above for formula I (while --- is a double bond), or a group of the general formula:



wherein Y, Z, m, l and k are as defined for formula I;

while:

- 1) Y may have any of the indicated meanings only when $k+m \geq 2$, and $l = 0$;
- 2) when $k = l = m = 0$, then Y is other than halogen, CHAl_3 , OR^4 , NR^5R^6 , aryl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 3) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is O, then Y is other than halogen, OH, CN, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 4) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is S, then Y is only NR^5R^6 group wherein R^6 is hydrogen;
- 5) when $l = 0$, then Z is other than H_2 ;
- 6) when $k = 0$, and $l = m = 1$, then Z is other than S;

provided that:

when each of R^1 and R^3 is H, and X is iodo, then R^2 is other than H, methyl, ethyl or propyl;

when each of R^1 and R^3 is H, and X is methylsulfonate, then R^2 is other than benzyl;

when R^1 is H, R^2 is methyl, and X is iodo, then R^2 is other than H;

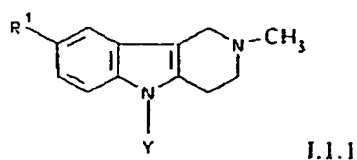
when R^1 is methyl, R^2 is H, and X is iodo, then R^2 is other than H or methyl;

when R^1 is H, R^2 is phenyl, and X is chloro, then R^2 is other than H or benzyl;

when R^1 is H, R^2 is phenyl, and X is iodo, then R^2 is other than 3-(N,N,N-trimethylammonium)-propyl iodide.

According to the present invention, the more preferable compounds among the tetrahydro-derivatives of the compounds of formula I.1 are:

I.1.1 5-(un)substituted 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



wherein:

R^1 is as defined above for formula I; and

Y is selected from the group consisting of H, cycloalkyl, ethenyl [optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl or β -substituted with COOR^4 (wherein R^4 is as defined above)], 2-, 3- and 4-

pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl),

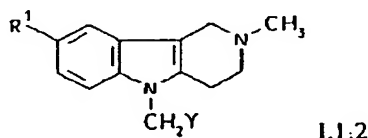
provided that:

when R^1 is methyl, then Y is other than H, and

when R^1 is H, then Y is additionally other than cyclohexyl,

2- and 3-pyridyl;

I.1.2 5-(substituted methyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



wherein:

R^1 is as defined for formula I;

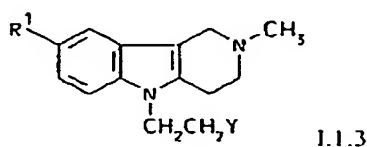
Y is selected from the group consisting of H, cycloalkyl, ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, β -substituted with COOR^2 wherein R^2 is as defined above), CN, CHal , (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo), alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A as defined above); COR^3 (wherein R^3 is as defined above), 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl),

provided that:

when R^1 is methyl, then Y is other than H, phenyl, 2-pyridyl;

when R^1 is H, then Y is also other than OH and 4-chlorophenyl.

I.1.3 5-(2-substituted ethyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido [4,3-b]indoles of the general formula:



wherein:

R^1 is as defined for formula I;

Y is as defined for formula I.1;

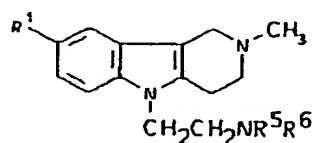
provided that:

when R^1 is methyl, then Y is other than a dimethylamino group, 6-methyl-3-pyridyl or 4-pyridyl;

when R^1 is H, then Y is also other than phenyl, 2-pyridyl, OR⁴ group defined as for formula I, R⁵R⁶N (wherein R⁵ and R⁶ each is ethyl; or R⁵ and R⁶ taken together represent tetra- or pentamethylene);

Among the compounds of formula I.1.3, the most preferable are:

I.1.3.1 5-(2-N-R⁵-N⁶-R⁶-amino)ethyl-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido [4,3-b]indoles of the general formula:



I.1.3.1

wherein:

R¹, R⁵ and R⁶ are as defined above for formula I;

provided that:

when R¹ is methyl, then R⁵ and R⁶ cannot simultaneously represent methyl;

when R¹ is H, then in addition R⁵ and R⁶ cannot simultaneously represent methyl or ethyl, or R⁵ and R⁶ taken together are other than tetra- or pentamethylene;

I.1.3.2 5-(2-, 3- or 4-pyridylethyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.3 stated above,

wherein:

R¹ is as defined above for formula I,

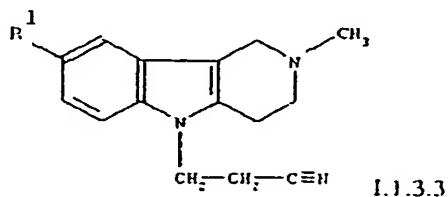
Y is 2-, 3- or 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl),

provided that:

when R¹ is methyl, then Y is other than 6-methyl-3-pyridyl or 4-pyridyl; and

when R^1 is H, then Y is also other than 2-pyridyl.

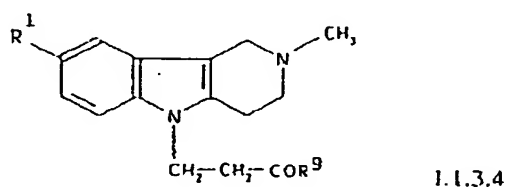
I.1.3.3 2-methyl-5-(2-cyanoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



wherein:

R^1 is as defined above for formula I.

I.1.3.4 5-(2-COR⁹-ethyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



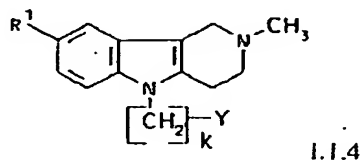
wherein:

R^1 is as defined above for formula I;

R^9 is OH, alkoxy, NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined above for formula I except for N-phthalimido group).

One more most preferable group of the compounds of formula I.1 is represented by:

I.1.4 5-(ω -substituted alkyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



wherein:

R^1 is as defined above for formula I;

Y is as defined above for formula I.1; and $k = 3$ or 4 ,

provided that:

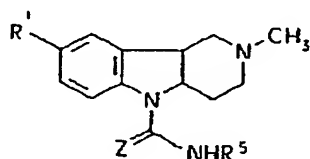
when R^1 is methyl, and $k = 3$, then Y is other than dimethylamino group;

when R^1 is H, and $k = 3$, then Y is other than the $W(CH_2CH_2)_2N$ -group wherein W is O, NCH_3 , or NCH_2Ph ;

and when $k = 4$, then Y is other than H.

According to the present invention the more preferable hexahydro derivatives of the compounds of formula I.2 are:

I.2.1 5-[N-substituted(thio)carbamoyl]-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:

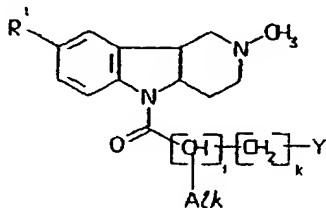


wherein:

R^1 and R^5 are as defined above for formula I;

Z is O or S;

1.2.2 5-(α -(ω -)substituted alkanoyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



1.2.2

wherein:

R^1 is as defined for formula I;

Y, k and l are as defined above for formula 1.2,

provided that:

when R^1 is H , and $l = 0$,

then Y is

other than H, N,N-diethylamino or N-piperidino group,

when $k = 1$;

other than N-morpholino group, when $k = 1$ or 2; and

other than chloro, when $k = 1, 2$ or 4;

and when R^1 is methyl,

then Y is

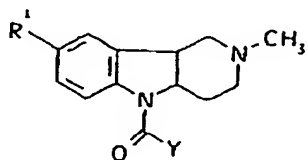
other than H,

when $k = 1$ and $l = 0$ or

when $k = 4$ and $l = 1$ and Alk is ethyl.

Among the compounds of formula I.2.2, the most preferable are:

I.2.2.1 5-acyl-substituted 2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



I.2.2.1

wherein:

R^1 is as defined above for formula I;

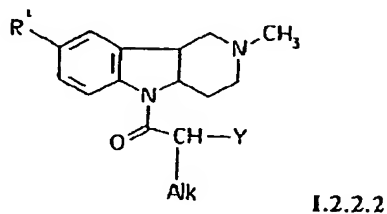
Y is selected from the group consisting of H, cycloalkyl; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, or β -substituted with $COOR^4$ group wherein R^4 is as defined above for formula I); OR^4 (wherein R^4 is as defined above for formula I except for H); NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined above for formula I), COR^3 (wherein R^3 is as defined above for formula I except for OH group); $CHal$, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined as above for formula I); 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl), and corresponding thereto quaternary salts of 1- R^7CH_2 -pyridinium-2, -3 or -4 (wherein R^7 is as defined above for formula I);

provided that:

when R^1 is methyl, then Y is other than

(E)-propenyl-1 in the case of cis-(-)-isomer, or than (E)-2-phenylethenyl.

1.2.2.2 5-(α -substituted alkanoyl)-2-methyl-2- R^1CH_2 -2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:

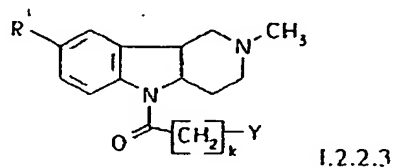


wherein:

R^1 is as defined for formula I;

Y is as defined above for formula 1.2.

1.2.2.3 5-(ω -substituted alkanoyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



wherein

R^1 is as defined for formula I,

Y is as defined above for formula 1.2,

k is an integer from 1 to 4;

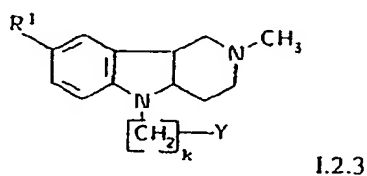
provided that:

when R¹ is H, then Y is other than H, N,N-diethylamino or N-piperidino groups if k = 1; other than N-morpholino group if k = 1 or 2; other than chloro if k = 1, 2 or 4;

and when R¹ is methyl and k = 1, then Y is other than H.

The next preferable group of hexahydro derivatives consists of:

I.2.3 5-(ω-substituted alkyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



wherein:

R¹ is as defined for formula 1;

k is an integer from 0 to 4;

Y is selected from the group consisting of H; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with a group COOR⁴ wherein R⁴ is as defined above for formula I); CF₃; OR⁴ (wherein R⁴ is as defined above

for formula 1); NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined above for formula 1);

provided that:

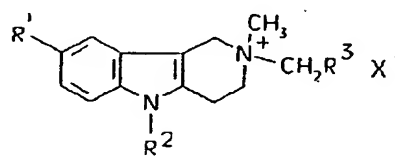
when R^1 is H, then Y is other than H (when $k = 1$ or 2) or phenyl (when $k = 1$);

and when R^1 is methyl, then Y is other than CF_3 (when $k = 1$);

and dimethylamino group (when $k = 2$ or 3).

The more preferable quaternary salts of tetrahydro derivatives, according to the present invention, having formula 1.3, are:

1.3.1 Quaternary salts of 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at the position 2) of the general formula:



1.3.1

wherein:

R^1 , R^2 , R^3 and X are as defined above for formula I;

provided that:

when R^1 and R^3 are both H, and X is iodo, then R^2 is other than H, methyl or propyl;

when R^1 and R^3 are both H, and X is methylsulfonate, then R^2 is other than benzyl;

when R^1 is H, R^3 is methyl, and X is a iodo, then R^2 is other than H;

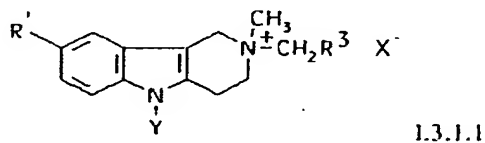
when R^1 is methyl, R^3 is H, and X is iodo, then R^2 is other than H or methyl;

when R^1 is H, R^3 is phenyl, and X is chloro, then R^2 is other than H or benzyl;

when R^1 is H, R^3 is phenyl, and X is a iodo, then R^2 is other than 3-(N,N,N-trimethylammonium)propyl iodide.

And among the derivatives of formula I.3.1 the most preferable groups of compounds are the following ones:

I.3.1.1 Quaternary salts of 5-(un)substituted 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



wherein:

R^1 , R^3 and X are as defined above for formula I;

Y is selected from the group consisting of H, cycloalkyl, ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono- substituted with aryl, β -substituted with $COOR^4$ group, wherein R^4 is as defined above);

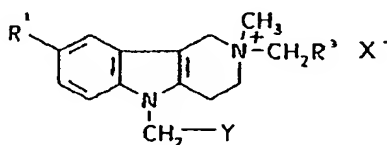
alkylsulfonyl, arylsulfonyl; CN; COR³ (wherein R³ is as defined above for formula I); 2-, 3- or 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl), and the corresponding thereto quaternary salts of 1-R³CH₂-pyridinium-2-, -3 or -4 (wherein R³ is as defined above for formula I); provided that:

when R¹ and Y each is H, and X is iodo, then R³ is other than H or methyl;

when R¹ and Y each is H, and X is chloro, then R³ is other than phenyl,

when R³ and Y each is H, and X is iodo, then R¹ is other than methyl.

I.3.1.2 Quaternary salts of 5-(substituted methyl)-2-methyl-2-R³CH₂-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula:



I.3.1.2

wherein:

R¹, R³ and X are as defined above for formula I;

Y is selected from the group consisting of H; cycloalkyl, ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, β-substituted with COOR⁴

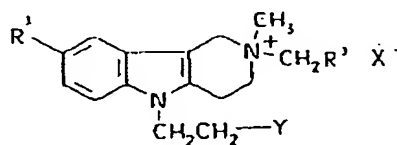
group, wherein R^4 is as defined above for formula I); CN;
 CHal, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo);
 alkylsulfonyl; arylsulfonyl; aryl (optionally mono-, di- or
 tri-substituted with substituents A defined as above for
 formula I); OR^4 (wherein R^4 is as defined above for formula
 I), COR^5 (wherein R^5 is as defined above for formula I); 2-,
 3- and 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with
 lower alkyl), and the corresponding thereto quaternary salts
 of 1- R^3CH_2 -pyridinium-2, -3 or -4 (wherein R^3 is as defined
 above for formula I);

provided that:

when R^1 and R^3 each is H, and X is iodo, or R^1 is methyl and R^3
 is H, and X is iodo, then Y is other than H;

and when R^1 and R^3 each is H, and X is methylsulfonate, or R^1
 is H, R^3 is phenyl, and X is chloro, then Y is other than
 phenyl.

1.3.1.3 Quaternary salts of 5-(2-substituted ethyl)-2-methyl-
 2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the
 general formula :



1.3.1.3

wherein:

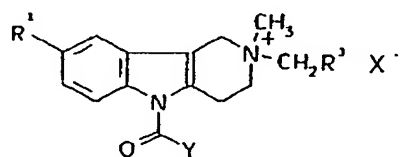
R^1 , R^2 and X are as defined above for formula I;

Y is selected from the group consisting of CN; COOalk, 2-, 3- or 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl), and corresponding thereto quaternary salts of 1- R^3 CH₂-pyridinium-2-, -3, or -4 (wherein R^3 is as defined above for formula I);

provided that:

when R^1 and R^2 each is H, and X is iodo, then Y is other than H.

1.3.1.4 Quaternary salts of 5-acyl-2-methyl-2- R^3 CH₂-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula :



1.3.1.4

wherein

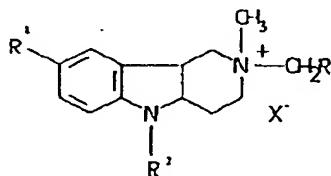
R^1 , R^2 and X are as defined above for formula I;

Y is selected from the group consisting of cycloalkyl; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, β -substituted with COOR⁴, wherein R^4 is as defined above for formula I); CHal, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituent A defined above for

formula I); OR^4 (wherein R^4 is as defined above for formula I except for H); NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined above for formula I except for the phthalimido group); COR^9 (wherein R^9 is as defined above for formula I except for OH); 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono-, or di-substituted with lower alkyl); and corresponding thereto quaternary salts of 1- R^3CH_2 -pyridinium-2, -3 or -4 (wherein R^3 is as defined above).

The more preferable salts of hexahydro derivatives are:

1.3.2 Quaternary salts of 5-substituted 2-methyl- R^3CH_2 -2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at the position 2) of the general formula:

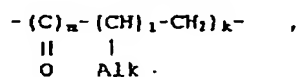


1.3.2

wherein:

R^1 , R^2 and X are as defined above for formula I;

R^3 is a group of the general formula:



wherein k , l , m and Y are as defined above for formula 1.3,
while:

- 1) Y has any one of the aforesaid meanings only when $k+m \geq 2$
and $l = 0$;
- 2) when $k = l = 0$, $m = 1$, then Y is other than halogen, OH,
CN, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trialkylammonium, cycloalkyl
ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 3) $m = 0$ only when $k = l = 0$, and Y is alkylsulfonyl,
arylsulfonyl or CN.

The most preferable compounds of formula I are the
following:

2-methyl-8-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-
b]indole hydrochloride;

2,8-dimethyl-5-(2,4-dimethylbenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride;

2,8-dimethyl-5-[2-(N-hexamethyleneimino)ethyl]-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride;

2,8-dimethyl-5-(2-carboxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
pyrido[4,3-b]indole hydrochloride;

2,2-dimethyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide;

2,2,8-trimethyl-5-[2-(1,6-dimethyl-3-pyridinium)ethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium diiodide;

2-methyl-2-(4-bromophenacyl)-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium bromide;

2,8-dimethyl-2-phenacyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium bromide;

2,2,8-trimethyl-5-(2-ethoxycarbonyl)ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide;

2,2,8-trimethyl-5-{5-methyl-2-(2-(N,N-dimethylamino)ethyl)indolyl-3-methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide;

2,2,8-trimethyl-5-N-methylcarbomoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-cyclohexylthiocarbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-n-butylcarbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-phenylcarbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(2-methylbenzoyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(2-bromopropionyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-chloroacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-[(E)-2-butenoyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-methoxyacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(N-pyrrolidinoacetyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-[2-(4-methylpyridinium-1)propionyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole bromide;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(3-carboxypropionyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;

cis-(±)-2-methyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;

cis-(±)-2,2,8-trimethyl-5-carbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide.

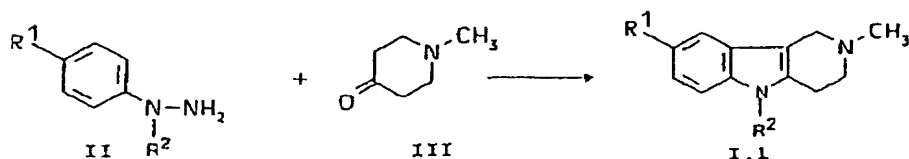
The compounds of formula I according to the invention are prepared using the procedures known in the art for the preparation of similar compounds, or using novel methods described below.

According to the invention, the main process for preparing the tetrahydro-derivatives of pyrido[4,3-b]indoles of formula I.1 having various substituents at the positions 5 and 8 is carried out according to the novel reaction of constructing tricyclic nucleus using Fischer condensation process.

According to said method it may be prepared the derivatives which are covered by formula I.1 wherein R² is

hydrogen (that is, 5-unsubstituted derivatives) or ω -(Y-substituted)alkyl.

The Fischer cyclization includes the reaction of para-substituted phenylhydrazine of formula II (or salts thereof with mineral acids) with 1-methylpiperidone-4 (III) (for example, as described by N. Barbulescu, C. Bornaz, C. si Greff in Rev. Chim. (Bucuresti), 1971, v.22, p.269) according to the following scheme:

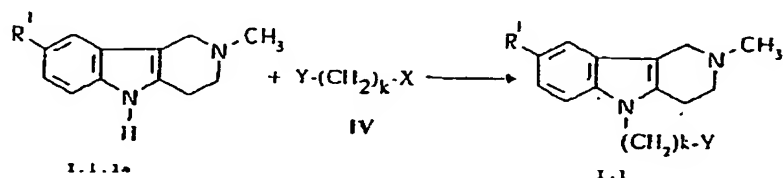


wherein R¹ and R² are as defined above for formula I.1.

Tetrahydro derivatives of formula I wherein R² is other than hydrogen, as well as hexahydrogenated and quaternized derivatives, are obtained by reactions of 5-substituted tricyclic derivatives mentioned above.

5-(ω -Substituted alkyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of formula I.1 are prepared by alkylation of 5-substituted derivatives of formula I.1.1a (that is compounds of formula I.1.1, wherein Y is H) with electrophilic reagents IV in the presence of strong base [e.g., as described by N.F.Kucherova, N.M.Sharkova, V.A.

Zagorevsky - Inventor's Certificate, USSR, 261386 (C07C) of July 6th, 1965] according to the following scheme:

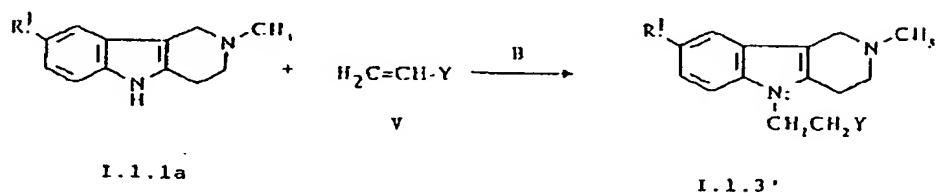


In formula IV symbol X means a leaving group (such as halogen, alkyl- or arylsulfonyloxy); Y is as defined above for formula I.1 except for the groups which are unstable under conditions of said reaction (such as COOAlk, N-azinium, N-azolium and the like), k is an integer 1 to 4.

5-Unsubstituted tetrahydro-derivatives of formula I.1.1a are heated with an equimolar amount of a strong base (e.g., sodium, sodium hydride, sodium amide, preferably sodium hydride) in a polar aprotic solvent, such as DMFA (dimethylformamide), DMSO (dimethylsulfoxide), HMPTA (hexamethylphosphorotriamide), preferably in DMFA, followed with addition of alkylating agent of formula IV at the temperature about 20 to 170° C, preferably about 60 to 130° C.

A compound of formula I.1.3' (that is compounds of formula I.1.3, wherein Y is CN or optionally substituted 2-, 3- or 4-pyridyl, is prepared by alkylation of the same starting compounds of formula I.1.1a (that is compounds of formula I.1.1, wherein Y is H) with electrophilic alkenes of formula V in the presence of a catalyst - a base [for

example, as described by N.N. Kamzolova, N.F. Kucherova, V.A. Zagorevsky in Zh. O. Khim., 1964, v. 34, No. 7, pp. 2383-2387, and A.N. Kost, M.A. Jurovskaya, T.V. Melnilova, O.I. Potanina in Author's Certificate, USSR, 367094 (C07D) of November 2, 1970] according to the following scheme:



In formula V Y is CN or 2-, 3- or 4-pyridyl which is optionally mono- or di-substituted with lower alkyl.

According to the reaction scheme, the process is carried out using excess of reagent of formula V (wherein Y is CN) at the room temperature in the presence of a catalyst (such as quaternary ammonium alcoholate) to afford of derivative of formula I.1.3' (that is compounds of formula I.1.3 wherein Y is CN). The reaction of preparing 2-[2-(3-or 4-)pyridyl]ethyl derivatives of formula I.1.3' (that is compounds of formula I.1.3, wherein Y is 2-, 3- or 4-pyridyl) is carried out using an equivalent amount of the corresponding reagent of formula V and suitable strong base (such as sodium, sodium hydride, sodium ethoxide and the like), or in a polar aprotic solvent [such as DMFA, DMSO, HMPTA (preferably, DMSO)].

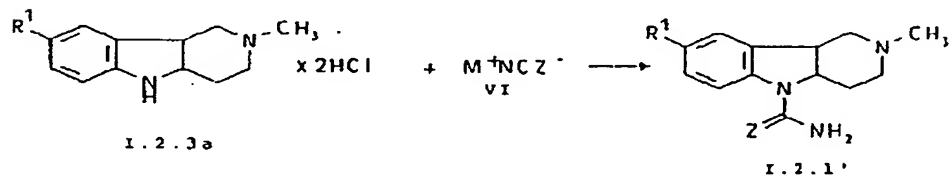
Oxygen containing derivatives of formula I.1.3.4 (wherein R³ is OH or alkoxy) can be prepared via solvolysis of

respective nitriles of formula I.1.3.3 in water or in appropriate alcohols under standard conditions [e.g. as described by N.N. Kamzolova, N.F. Kucherova, V.A. Zagorevsky in Zh. O. Khim., 1964, v. 34, No. 7, pp.2383-2337].

Hexahydro derivatives of formula 1.2 are prepared by reducing the double bond at C_{4a}-C_{9b} in 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of formula I.1 or via chemical modifying of the available hexahydro derivatives by introducing a new functional group, or by transformation of already present ones. The reduction of double bond at C_{4a}-C_{9b} in 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of formula I.1 can be carried out by corresponding reducing agents, and can selectively (depending on the type of the latter) give cis-isomers of substituted 2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of formula I.1 (see N.K. Kochetkov, N.F. Kucherova, I.G. Zhukova - Khim., 1961, v. 31 No. 3, pp. 924 - 930, and N.F. Kucherova, N.M. Sipilina, N.N. Novikova, I.D. Silenko, S.G. Rosenberg, V.A. Zagorevsky - Kh. Get. Soed., 1980, No. 10, pp.1383-1386), or to trans-isomers of substituted 2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of formula I.2, relative to C_{4a}-C_{9b} bond (see V.A. Zagorevsky, S.G. Rosenberg, N.M. Sipilina, L.N. Bikova, A.P. Rodionov - Zh. Vses. Khim. Ob., 1932, v.27, No. 1, pp. 102-104; and J.G. Berger - Synthesis, 1974, No.7, pp. 503-510).

In particular, *cis*-isomers of I.2 are prepared by reduction of tetrahydro derivatives of I.1 with zinc powder (and similar metals) in the strong acidic medium (e.g., hydrochloric acid and the like); or with alkali metals borohydrides in anhydrous carboxylic acids (e.g., trifluoroacetic acid and the like) at the temperature about 2 to 100° C; while *trans*-isomers are prepared by treating of (1:1) complexes of borane with tetrahydro derivatives of formula I.1 [produced from respective bases and borane solution (in situ or after preliminary isolation), or from corresponding hydrochlorides and sodium borohydride in ether solvents] with mineral acids (e.g., hydrochloric acid and the like) at heating.

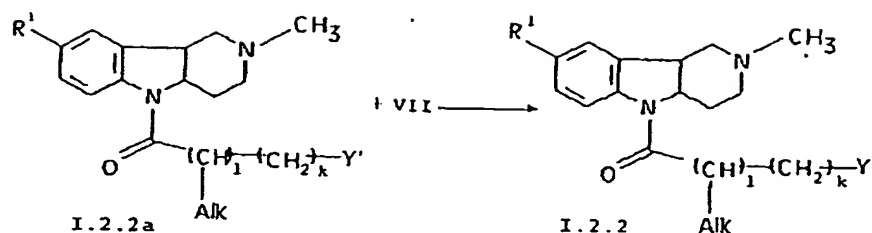
N-unsubstituted 5-carbamoyl or 5-thiocarbamoyl hexahydro derivatives of formula I.2.1' (that is compounds of formula I.2.1, wherein R⁵ is H) are prepared by a reaction of dihydrochlorides of 5-unsubstituted 2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of formula I.2.3a (that is compounds of formula I.2.3, wherein Y is H and k = 0) with alkali metal cyanates or thiocyanates of formula VI, according to the following scheme:



In formula VI, M is Na, K; Z is O or S. The reaction takes place in water at the temperature of 80-100°C.

5-Acyl- and 5-(N-substituted(thio)carbamoyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of formulae I.2.2 and I.2.1, respectively, are prepared by the reaction of 5-unsubstituted 2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indole of formula I.2.3, wherein Y is H and k = 0, with acylating agent, acid anhydride or acid halide, respectively, and alkyl-, cycloalkyl-, or aryl-iso(thio)cyanate [for example, as described by N.K. Kochetkova, N.F. Kucherova, I.G. Zhukova in Zh. O. Khim., 1961, v. 31, No. 3, pp. 924-930].

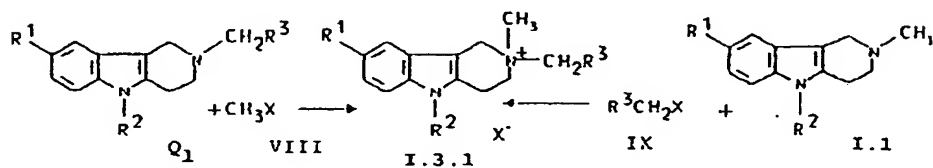
5-(α -(ω)-substituted alkanoyl)-hexahydro-derivatives of formula I.2.2, wherein Y is a nucleophilic group (such a alkoxy, aryloxy, amino, cyano, N-azinium or N-azolium groups), are prepared by a nucleophilic replacing reaction of a halogen in 5-(α -(ω)-halogen substituted alkanoyl)-2-methyl-hexahydropyrido [4,3-b]indoles of formula I.2.2a (that is in compounds of formula I.2.2 wherein Y is halogen) with different C, N or O-nucleophilic reagents (VII) (e.g., as described by N.F. Kucherova, I.G. Zhukova, N.N. Kamzolova, M.I. Petruchenko, N.M. Sharkova, N.K. Kochetkov in Zh. O. Khim., 1961, v. 31, No. 3, pp. 930-936], according to the following scheme:



In the above-presented formulae, k and l are as defined for formula I provided that $k+l \geq 1$; and Y' is chloro, bromo or iodo. The nucleophilic reagents can include the following compounds: cyanides and alcoholates of alkali and alkali earth metals or of tetraalkyl ammonium, and secondary (HNR^3R^4) or tertiary (Alk_3N , azines, azoles) amines, in a suitable polar solvent (such as benzene, acetonitrile, alcohol, and the like), or in an excess of a nucleophilic reagent (VII) at a temperature about 20°C to the reflux of the reaction mixture.

The quaternary salts of tetrahydro-pyrido[4,3-b]indoles of formula I.3.1 can be prepared by two following methods: quaternization of 2-methyl-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole of formula I.1 with an excess of corresponding alkylating agent $\text{R}^3\text{CH}_2\text{-X}$ (formula IX) or 2- R^3CH_2 -tetrahydroindoles (formula Q₁) with a reagent Me-X (Formula VIII) [as described by M.A.

Jurovskaya, L.I. Rodionov in *Khim. Geterocycl. Soed.*, 1981, No.8, pp. 1072-1078], according to the following scheme:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and X are as defined for formula I, and the substituents R^2 and R^3 must be free of quaternizable functional groups (such as 2-, 3- or 4-pyridyl, or substituted amino group, or the like).

According to the scheme, the reaction is carried out in a solvents which readily dissolve the starting reagents but do not dissolve the quaternary salts formed (e.g., benzene, ether and the like) at a room temperature.

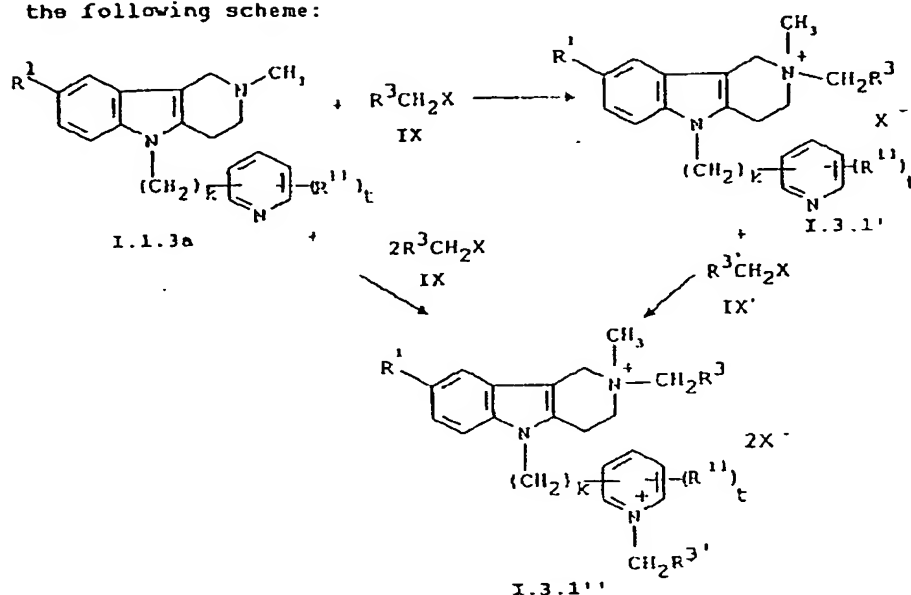
If a second nucleophilic center is present in tetrahydro-derivatives of formula I.1 which center is quaternizable (e.g., in 5-(2-pyridylalkyl) tetrahydro-derivatives of formula I.1.3.2), the quaternization process may be non-selective. During the development of the present invention, the inventors have studied a selective method for quaternization process.

Therefore, in accordance with the next aspect of the invention, it is suggested a process for preparing of selectively mono- quaternized quaternary salts of 5-(ω-

pyridylalkyl)-2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indoles of formula I.3.1' (that is compounds of formula I.1.3, wherein Y is 2-, 3- or 4- pyridyl, optionally mono- or di- substituted with a lower alkyl) by alkylation 5-(ω -pyridylalkyl)bases of formula I.1.3a (that is compounds of formula I.1.3, wherein Y is 2-, 3- or 4- pyridyl, optionally mono- or di- substituted with a lower alkyl) with an equimolar amount of alkylating agent R^3CH_2-X (formula IX, wherein R^3 and X are as defined above for formula I) in an inert solvent which is capable to dissolve the starting reagents but which does not dissolve at all the formed mono-quaternized quaternary salts (such as hexane, benzene, and the like) and the process is carried out at a room temperature.

The preparation of di-quaternized 5-(ω -pyridylalkyl) tetrahydro-derivatives of formula I.3.1'' (that is compounds of formula I.3.1, wherein Y is 1- R^3CH_2 -pyridinium-2, -3 or -4 optionally mono- or di- substituted with lower alkyl) may be carried out by two processes: either by di-quaternization of the corresponding bases of formula I.1.3a by the action of 3-5-fold molar excess of the alkylating agent R^3CH_2-X (formula IX), or by further alkylation of mono-quaternized derivatives of formula I.3.1' by the action of 3-5-fold excess of the alkylating agent R^3CH_2-X (formula IX), or $R^{3'}CH_2-X$ (formula IX'), while in the latter case an unsymmetrically quaternized derivatives I.3.1'' is formed (when $R^{3'}$ and R^3 are different).

Upon the whole, the quaternization processes are presented by the following scheme:

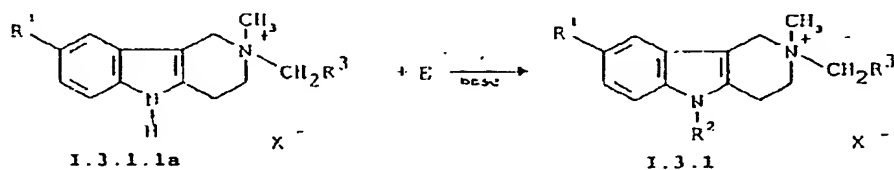


In the above presented formulae, R¹, R² and X are as defined above for formula I, R³ is as defined above for R², R^{3'} is a lower alkyl, k denotes an integer 1 to 4, t is 0, 1 or 2.

2-methyl-2-R³CH₂-5-(ω-(1-R³CH₂-pyridinium)alkyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium salts of formula I.3.1.3 (wherein Y is 1-R³CH₂-pyridinium-2, -3, or -4) are selectively prepared by di-quaternization of 5-(ω-pyridylalkyl)bases of formula I.3.1.2 by the action of 3-5-fold excess of quaternizing agent R³CH₂-X (IX) in a polar solvent which at least partially dissolves the mono-quaternized salt (e.g., acetonitrile, methanol and the like)

at a temperature about 20°C to the reflux of the reaction mixture.

One more process according to the invention represents preparation of quaternary salts of 5-substituted 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at the position 2) of the general formula 1.3.1 (wherein R^2 is $-(CH_2)_2-CN$, $-(CH_2)_2-COOAlk$, $-CONHR^5$, wherein R^5 is alkyl, cycloalkyl, aryl, COR^{12} , wherein R^{12} is an alkyl or alkoxy group). Said process is carried out by reacting 5-unsubstituted derivatives of formula 1.3.1.1a (that is compounds of formula 1.3.1.2 wherein Y is H) with electrophilic alkylating or acylating agent E in the presence of a catalyst (non-nucleophilic base) according to the following scheme:



wherein R^1 , R^3 and X are as defined above for formula 1.3.1, R^2 is $-(CH_2)_2-CN$, $-(CH_2)_2-COOAlk$, $-CONHR^5$, $-COR^{12}$, E are presented by the formula $CH_2=CH-CN$, $CH_2=CH-COOAlk$ or $R^5-N=C=O$ (wherein R^5 is alkyl, cycloalkyl, aryl), $R^{12}-CO-X'$ (wherein R^{12} is an alkyl or alkoxy group, X' is halogen or $-O-COR^{12}$).

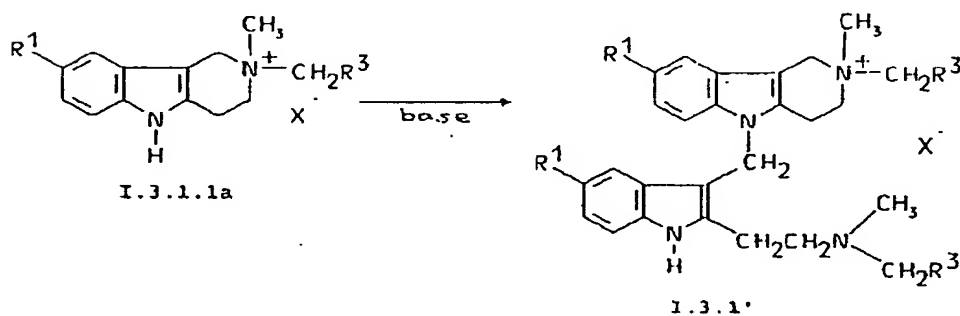
In order to obtain 5-(2-substituted ethyl)-2-methyl-2- R^2CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium salts of formula I.3.1 (where R^2 is $-(CH_2)_2-CN$ or $-(CH_2)_2-COOAlk$), according to the invention and in compliance with the aforesaid scheme, 5-unsubstituted 2-methyl-2- R^2CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido [4,3-b]indolium salts of formula I.3.1.1a are reacted with activated olefins taken in excess in the presence of 0.5-5 mol% of a non-nucleophilic base (such as highly basic sterically hindered tertiary amine, e.g., ethyl diisopropylamine, DBU (1,8-diazabicyclo(5.4.0)undecene-7), 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine, and others) at a temperature about 20°C to the reflux of the reaction mixture.

5-(N- R^3 -carbamoyl)-2-methyl-2- R^2CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium salts of formula I.3.1 [wherein R^2 is $CONHR^3$ (wherein R^3 is alkyl, cycloalkyl, aryl)] are prepared in a similar manner by the reaction of 5-unsubstituted 2-methyl-2- R^2CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido [4,3-b]indolium salts of formula I.3.1.1a with isocyanates $R^3-N=C=O$ (wherein R^3 is alkyl, cycloalkyl, aryl) taken in an excess, at a temperature about 20°C to the reflux of the reaction mixture in the presence of 0.5-5 mol% of the aforesaid non-nucleophilic base as a catalyst.

When the process according to the invention is carried out using as acylating agent E the carboxylic acid derivatives, such as acid anhydride or acid halide, the

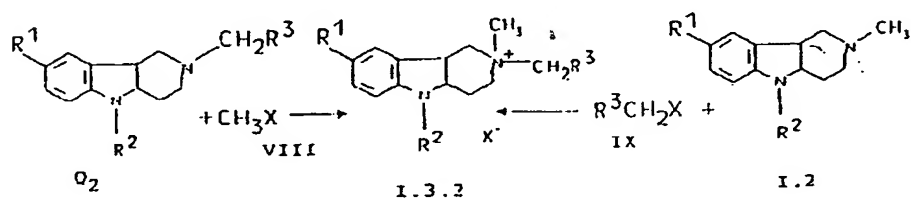
catalyst used represent tertiary amine or the salt of corresponding carboxylic acid with alkali metal (e.g., sodium or potassium salts). The reaction with acid anhydride results in formation of 5-acyl-substituted 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium salts of formula I.3.1.4. The reaction is carried out in an excess of the reagent, in the presence of a molar equivalent (relative to the initial salt) of a catalyst, in order to bind the acid HX' which liberates during the reaction.

According to the next aspect of the invention, it is provided a process for preparing 2-methyl-2- R^3CH_2 -8- R^1 -5-(5- R^1 -2- $R^3CH_2NMe-(CH_2)_2$ -indolyl-3-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium salts of formula I.3.1" (that is the compound of formula I.3.1 wherein R^2 is 5- R^1 -2- $R^3CH_2NMe-(CH_2)_2$ -indolyl-3-methyl). This process includes the reaction of 5-unsubstituted 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium salts of formula I.3.1.1a (that is the compound of formula I.3.1.1 wherein Y is H) with non-nucleophilic bases on heating, according to the following scheme:



The reaction is carried out in suitable polar solvents (such as, e.g., pyridine, DMFA, HMPTA, and the like, pyridine is preferable) using the highly sterically hindered tertiary amines (such as ethyl diisopropylamine, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine, DBU, and the like) as non-nucleophilic bases in an amount of 0.5 molar equivalent at a temperature about 50 to 150° C or at the reflux temperature of the reaction mixture.

The quaternary salts of 5-substituted hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.3.2 (wherein R² is an acceptor substituent) are prepared, according to the invention, according to the preparation process similar to that for preparing tetrahydro derivatives. The given process includes quaternization of the corresponding bases of 5-substituted 2-methyl-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (formula I.3.2) or 5-substituted 2-R³CH₂-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (formula Q₂) with an excess of the corresponding alkylating agent R³CH₂-X (formula IX) or Me-X (formula VIII), according to the following scheme:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and X are as defined above for formula I.3.2.

The reaction is carried out in a suitable inert solvent (such as acetonitrile, benzene, ether and the like) at a temperature from a room temperature to the reflux of the reaction mixture.

The derivatives of pyrido[4,3-b]indole used as the starting compounds are readily obtainable in most case via the described methods. Other starting reagents are commercially available and are purchased mainly from the Aldrich Chemical Co.

The invention is described in more details below by the examples for preparing of representative compounds. The structures of the prepared compounds are supported by spectral and chemical analysis data and by other physico-chemical characteristics; melting points are uncorrected. NMR spectra are recorded using Bruker CXP-200 instrument (at 200 MHz). The multiplicity of obtained signals are presented briefly: (s) - singlet, (d) - doublet, (t) - triplet, (q) - quadruplet and (m) - multiplet. For some of the compounds the molecular mass was determined according to molecular ion (M^+) peak in its mass-spectrum. Mass-spectra were recorded using Varian-311 instrument with direct injection of a sample. These examples are given to illustrative purposes only and are not limited the present invention by any way.

EXAMPLE 1.

2-Methyl-8-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 1)

A mixture of 0.19 g (1 mmol) of 4-isopropylphenylhydrazine hydrochloride and 0.12 ml (1 mmol) of N-methylpiperidone-4 in 3 ml of ethyl alcohol is refluxed during 1 hour, 2 ml of ethanol saturated with hydrogen chloride is added, and refluxing is carried out further for 2 hours, the mixture is cooled to 0° C, the precipitate is filtered off, washed with a minimal amount of cold water, crystallized from aqueous ethanol. Yield of hydrochloride (1) is 0.20 g (75 %), m.p. 200-202°C. Free base is prepared by adding thereto the 1 N aqueous solution of sodium hydrochloride to adjust pH 8-10. Recrystallization is performed from aqueous ethanol. M.p. 171-173° C. Found, %: C 78.63; H 9.25; N 12.07. $\text{CH}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2$. Calculated, %: C 78.92; H 8.81; N 12.27. PMR spectrum ($\text{CD}_3\text{CN} + \text{DMSO}-d_6$, ppm, δ): 1.23 (6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=7\text{Hz}$); 2.40 (3H, s, NCH_3); 2.74 (4H, m, 3- and 4- CH_2); 2.88 (1H, septet, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=7\text{Hz}$); 3.50 (2H, s, 1- CH_2); 9.92 (1H, d, 6-H, $J=7\text{Hz}$), 7.10 (1H, s, 9-H), 7.20 (1H, d, 7-H, $J=7\text{Hz}$), 10.17 (1H, s, NH).

EXAMPLE 2.

2,8-Dimethyl-5-(2,4-dimethylbenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 2)

To a suspension of 0.48 g (20 mmol) of sodium hydride in 6 ml of DMFA a solution of 2 g (10 mmol) of 2,8-dimethyl-

2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole 10 ml DMFA during 30 min is added dropwise. Then a solution of 1.65 g (11 mmol) of 2,4-dimethylbenzyl chloride in 10 ml of DMFA is added. The mixture is stirred during 30 min. at 80° C. Finally DMFA is evaporated under vacuum. The residue is extracted with ether (3 x 50 ml), the ether extracts are combined, washed with water, dried by sodium sulfate. Ether is removed by evaporation, the residual oil is dissolved in ethanol and is converted into hydrochloride (2) by adding of saturated by hydrogen chloride ethanol followed by evaporation under vacuum. The precipitated salt (2) is recrystallized from absolute ethanol, m.p. 240°C. Yield of the base is 1.42 g (40%), Found, %: N 8.20. $\text{CH}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{HCl}$. Calculated, %: N 7.89. PMR spectrum ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, ppm, δ): 2.23; 2.34; 2.40 and 2.46 (12H, 4s, 2-, 8-, 2'- and 4'- CH_2); 2.69 (4H, m, 3- CH_2 and 4- CH_2); 3.61 (2H, s, 1- CH_2); 5.17 (2H, s, 5- CH_2); 6.08-7.20 (6H, m, 6-, 7-, 9-, 3'-, 5'- and 6'-H).

By the analogous procedure, the following compounds are prepared:

2,8-Dimethyl-5-(2-diethylaminoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride (compound 4);

Yield 73 %, m.p. 205-207° C.

2,8-Dimethyl-5-(2-piperidinoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride (compound 5);

Yield 54 %, m.p. 264-265° C.

2,8-Dimethyl-5-(2-hexamethyleneiminoethyl)-2,3,4,5-

tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride (compound 6);

Yield 47 %, m.p. 206-207° C.

2,8-Dimethyl-5-(2-dibenzylaminoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride (compound 7);

Yield 71 %, m.p. 218-219° C.

EXAMPLE 3.

2,8-Dimethyl-5-(2-cyanoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 8)

To a solution of 5 g (25 mmol) of 2,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole in 25 ml of acrylonitrile, slowly and with stirring, 1.25 ml of a solution obtained by mixing of 1.037 g (4 mmol) of trimethylphenylammonium benzenesulfonate in 3 ml of ethanol is added, followed by filtered solution of 0.092 g (4 mmol) of sodium in 2 ml of ethanol. 1 hour after the exothermic process is completed, acrylonitrile is removed by evaporation, the residue is filtered and washed with ether on the filter. Yield 5.21 g (67 %), m.p. 127-128°C (from heptane). Found: M^+ 253. $C_{16}H_{19}N_1$. Calculated: M^+ 253. IR spectrum: $\nu = 2260\text{ cm}^{-1}$ (C≡N). PMR spectrum (CD_3CN , ppm, δ): 2.33 (6H, s, 2- and 8- CH_3); 2.45 and 2.60 (4H, 2m, 3- and 4- CH_2); 2.83 (2H, t, β - CH_2 , $J=7\text{Hz}$); 3.48 (2H, s, 1- CH_2); 4.20 (2H, t, α - CH_2 , $J=7\text{ Hz}$); 6.95-7.37 (3H, m, 6-, 7- and 9-H).

EXAMPLE 4.

2,8-Dimethyl-5-(2-carboxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 9)

A mixture of 0.93 g (3.6 mmol) of nitrile 8 and 40 ml of 15% sodium hydroxide in ethanol is refluxed for 5 hours. Ethanol is removed under vacuum, the residue is acidified with hydrochloric acid to pH=1 and evaporated under vacuum to crystallization. The precipitate is filtered off and recrystallized from ethanol. Yield 1 g (89 %), m.p. 170-171°C. Found, %; C 59.88; H 6.62; N 8.48.

$\text{CH}_2\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$. Calculated, %; C 59.96; H 7.05; N 8.71. PMR spectrum (Py- d_5 , ppm, δ): 2.40 (3H, s, 8- CH_3); 2.94 (5H, m, 2- CH_3 , 4- CH_2); 3.44 (4H, m, β - CH_2 , 3- CH_2); 4.40 (4H, m, 1- CH_2 , α - CH_2); 7.00 (3H, m, 6-, 7-, and 9-H).

EXAMPLE 5.

2,8-Dimethyl-5-(2-carboethoxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 10)

3.6 g (14 mmol) of nitrile 8 is refluxed with an excess of ethanol which is saturated with hydrogen chloride in a period of 6 hours. The alcohol is removed by evaporation, the residue is recrystallized from anhydrous ethanol. Yield 2.4 g (80 %), m.p. 184-186°C. Found, %; C 63.89; H 7.86; N 8.31. $\text{CH}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$. Calculated, %; C 64.17; H 7.75; N 8.32. IR spectrum: $\nu = 1200$ (C-O), 1728 (C=O) cm^{-1} . PMR spectrum of the base (CDCl_3 , ppm, δ): 1.20 (3H, t, CH_3 - CH_2 , $J=7\text{Hz}$); 2.40

(3H, s, 8-CH₃); 2.54 (3H, s, 2-CH₃); 2.70 (2H, t, β-CH₂, J=8Hz); 2.86 (4H, m, 3-, and 4-CH₂); 3.62 (2H, s, 1-CH₂); 4.10 (2H, q, CH₂-CH₂, J=7Hz); 4.30 (2H, t, α-CH₂, J=8Hz); 6.97 (1H, d, 6-H, J=8Hz); 7.16 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.18 (1H, s, 9-H).

EXAMPLE 6.

2,8-Dimethyl-2-(4-N-phthalimidobutyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole bromide (compound 10)

In 10 ml of benzene are dissolved 0.4 g (2 mmol) of 2,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole and 1.13 g (4 mmol) of N-(4-bromobutyl)phthalimide with stirring. 5 days later the precipitate is filtered off, washed with benzene and recrystallized from ethanol. Yield 1.02 g (67 %), m.p. 236-238° C. Found, %: C 62.35; H 5.87. C₂₃H₂₈BrN₂O₂.

Calculated, %: C 61.97; H 5.90. PMR spectrum (DMSO-d₆, ppm, δ): 1.65 (2H, m, γ-CH₂); 1.93 (2H, m, β-CH₂); 2.35 (3H, s, 8-CH₃); 3.10 (3H, s, 2-CH₃); 3.17 (2H, m, 4-CH₂); 3.48 (2H, m, Δ-CH₂); 3.65 and 3.80 (4H, 2m, α-CH₂ and 3-CH₂); 4.66 (2H, s, 1-CH₂); 6.93 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.17 (1H, s, 9-H); 7.25 (1H, d, J=8Hz, 6-H); 8.80 (4H, s, phthalimide); 10.03 (1H, s, NH).

EXAMPLE 7.

2,2-Dimethyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide (compound 11)

A mixture of 0.5 g (1.63 mmol) of 2-methyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-

b]indole and 0.1 ml (1.63 mmol) of methyl iodide in 10 ml of benzene is maintained for 24 hours, the precipitate is filtered off, washed with benzene and recrystallized from ethanol; dried under vacuum. Yield 0.61 g (85 %), m.p. 200-201° C. Found, %: C 56.27; H 5.93. $C_{23}H_{16}IN_2$. Calculated, %: C 56.36; H 5.86. PMR spectrum (DMSO- d_6 , ppm, δ): 2.38 (3H, s, 6'-CH₃); 2.80 (2H, t, 4-CH₂, J=4Hz); 3.0 (2H, t, β -CH₂, J=6Hz); 3.13 (6H, s, N(CH₃)₂); 3.70 (2H, t, 3-CH₂, J=4Hz); 4.33 (2H, t, α -CH₂, J=6Hz); 4.70 (2H, s, 1-CH₂); 7.00-7.24 (4H, m, 6-, 7-, 8- and 9-H); 7.41 (1H, dd, 4'-H, J=8Hz, J=2Hz); 7.53 (1H, d, 5'-H, J=8Hz); 8.00 (1H, d, 2'-H, J=2Hz).

EXAMPLE 8.

2,2-Dimethyl-5-[2-(1,6-dimethyl-3-pyridinium)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium diiodide (compound 12)

The solution of 0.306 g (1 mmol) of 2-methyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole and of 0.2 ml (3.2 mmol) of methyl iodide in 10 ml of methanol are refluxed during 5 hours, the precipitate is filtered off, washed with methanol and crystallized from acetonitrile. Yield 0.56 g (95 %), m.p. 307-309° C. Found, %: C 44.89; H 5.10. $C_{22}H_{16}I_2H_3$. Calculated, %: C 44.82; H 4.96. PMR spectrum (DMSO- d_6 , ppm, δ): 2.72 (3H, s, 6'-CH₃); 3.16 (4H, m, 4- and β -CH₂); 3.24 (6H, s, N(CH₃)₂); 3.85 (2H, t, 3-CH₂, J=6Hz); 4.18 (3H, s, 1'-CH₃); 4.41 (2H, t, α -CH₂, J=7Hz); 4.75 (2H, s, 1-CH₂); 7.00-7.24 (2H, m, 7-, and 8-H);

7.44 (1H, d, 9-H, $J=8\text{Hz}$); 7.58 (1H, d, 6-H, $J=8\text{Hz}$); 7.96 (1H, d, 4'-H, $J=8\text{Hz}$); 8.30 (1H, d, 5'-H, $J=8\text{Hz}$); 9.05 (1H, s, 2'-H).

In the same manner was prepared:

2,2,8-Trimethyl-5-[2-(1,6-dimethyl-3-pyridinium)ethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium diiodide
(compound 13);

Yield 90 %, m.p. 306-307°C.

EXAMPLE 9.

2-Methyl-2-(4-bromophenacyl)-5-[2-(6-methyl-3-pyridynyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium
bromide (compound 14)

To 0.61 g (2 mmol) of 2-methyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole in 5 ml of benzene a solution of 0.56 g (2 mmol) of p-bromophenacyl bromide in 3 ml benzene is added dropwise with stirring, after 10 hours the precipitate is filtered off, washed with benzene and recrystallized from acetonitrile. Yield 1.08 g (93%), m.p. 177-178°C. Found, %: C 57.69; H 5.00. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$. Calculated, %: C 57.82; H 5.03. PMR spectrum (DMSO- d_6 , ppm, δ): 2.30 (3H, s, 6'- CH_3); 2.99 (4H, m, 4- and β - CH_2); 3.33 (3H, s, NCH_3); 3.90-4.42 (4H, m, 3- and α - CH_2); 4.97 and 5.08 (2H, 2d, 1- CH_2 or NCH_2CO , $J=14\text{Hz}$); 5.38 and 5.56 (2H, 2d, NCH_2CO or 1- CH_2 , $J=16\text{Hz}$); 7.00-7.40 (4H, m, 6-, 7-, 8- and 9-H); 7.42 (1H, dd, 4'-H, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$); 7.50 (1H,

d, 5'-H, J=8Hz); 7.78 (1H, d, 2 meta-H, J=8Hz); 7.98 (1H, d, 2 ortho-H, J=8Hz); 8.12 (1H, s, 2'-H).

In the same manner was prepared:

2,8-Dimethyl-2-phenacyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridinyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium bromide (compound 15)

Yield 80%, m.p. 155-160°C.

EXAMPLE 10.

2,2,8-Trimethyl-5-(2-cyanoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide (compound 16)

Method A

To a solution of 0.253 g (1 mmol) of nitrile 8 in 2 ml of acetone it is added with stirring 0.12 ml (2 mmol) of methyl iodide, 24 hours later the precipitate is filtered off, washed with acetone, recrystallized from ethanol, dried under vacuum. Yield 0.358 g (90%), m.p. 284-286°C. Found, %: C 51.46; H 5.43; N 10.3. $C_{17}H_{21}IN_2$. Calculated, %: 51.65; H 5.32; N 10.63. PMR spectrum (DMFA- d_7 , δ): 2.38 (3H, s, 8-CH₃); 3.16 (2H, t, β -CH₂); 3.50 (6H, s, N(CH₃)₂); 3.56 (2H, m, 4-CH₂); 4.20 (2H, m, 3-CH₂); 4.70 (2H, t, α -CH₂, J=7Hz); 5.00 (2H, s, 1-CH₂); 7.08 (1H, d, J=9Hz); 7.29 (1H, s, 9-H); 7.63 (1H, d, 6-H, J=9Hz).

Method B

To a stirred mixture of 0.1 g (0.3 mmol) of 2,2,8-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide and 3 ml acrylonitrile 1 drop of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-

undecene-7 (DBU) is added, and the salt precipitate is dissolved. The salt is added to the obtained solution in portions of 0.1 g until dissolving is completed [the total amount is 0.79 g (2 mmol)], the mixture is heated to 40°C and with stirring 15 ml of dry ether are added dropwise. The precipitate is filtered off, washed with ether and crystallized from ethanol. Yield 0.65 g (83%), m.p. 284-286°C. The product is identical to the compound obtained according to the method A.

Similarly to the method B is prepared:

2,2,8-Trimethyl-5-(2-carboethoxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide (compound 17)

Yield 23%, m.p. 196-198°C.

EXAMPLE 11.

2,2,8-Trimethyl-5-[2-(5-methyl-2-dimethylaminoethyl)-indolyl-3-methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide (compound 18)

A mixture of 0.684 g (2 mmol) of 2,2,8-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide and 0.15 ml (1 mmol) of DBU in 3 ml of pyridine is heated with stirring at 80-100°C until complete dissolving, and the procedure is carried out for further 30 min., the mixture is cooled, evaporated under vacuum, the product is washed with cold water, filtered off and crystallized twice from water. Yield 0.166 g (30%), m.p. 228-230°C (dec.). Found, %: C 60.20; H 6.81; N 9.89 $C_{26}H_{27}IN_4$. Calculated, %: 60.43; H 6.65;

N 10.07. PMR spectrum (DMFA- d_7 , ppm, δ): 2.18 and 2.36 (6H, 2s, 8-CH₃ and 6'-CH₃); 2.43 (2H, t, 4-CH₂, J=7Hz); 2.90 (2H, t, α -CH₂, J=7Hz); 3.23 (2H, t, 3-CH₂, J=7Hz); 3.42 (6H, s, N(CH₃)₂); 3.60 (6H, s, N(CH₃)₂); 4.00 (2H, t, β -CH₂, J=7Hz); 4.95 (2H, s, Ind-CH₂-N); 5.50 (2H, s, 1-CH₂); 6.84 (1H, d, 6'-H, J=8Hz); 6.90 (1H, s, 4'-H); 7.02 (1H, d, 7'-H, J=8Hz); 7.26 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.31 (1H, s, 9-H); 7.52 (1H, d, 6-H, J=9Hz); 10.96 (1H, s, NH).

EXAMPLE 12.

2,2,8-Trimethyl-5-methylcarbamoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide (compound 19)

To a stirred mixture of 0.342 g (1 mmol) of 2,2,8-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide and 3 ml methylisocyanate 1 drop DBU is added, the mixture is carefully heated until the salt is dissolved. The excess of methylisocyanate is evaporated under vacuum, the residue is washed with ether, crystallized from acetonitrile. Yield 0.3 g (75%), m.p. 174-175°C. Found, %: C 48.05; H 5.40; N 10.33. C₁₆H₁₂IN₂O. Calculated, %: C 48.11; H 5.56; N 10.53. PMR spectrum (DMSO- d_6 , ppm, δ): 2.23 (3H, s, 8-CH₃); 2.74 (3H, s, NCH₃); 3.06 (2H, m, 4-CH₂); 3.13 (6H, s, N(CH₃)₂); 3.67 (2H, s, 3-CH₂); 4.64 (2H, s, 1-CH₂); 7.00 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.14 (1H, s, 9-H); 7.50 (1H, d, 6-H, J=8Hz); 7.88 (1H, broad s, NH).

EXAMPLE 13.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-carbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 20)

To a solution of 0.55 g (2 mmol) of cis-(±)-2,8-dimethyl-5-carbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride in 2 ml of a hot water with stirring 0.2 g (2.5 mmol) of potassium cyanate is added. The mixture froths and becomes transparent. Additional 0.08 g (1 mmol) of potassium cyanate is added, the solution becomes turbid, forms a precipitate upon cooling, and mixture becomes thick. The precipitate is filtered off, washed with water and crystallized from ethanol. Yield 0.325 g (72%), m.p. 116-117°C. Found: M^+ 249. $C_{14}H_{19}N_3O$. Calculated: M^+ 249. PMR spectrum ($(CD_3)_2CO+CDCl_3$, ppm, δ): 1.55 and 1.90 (2H, 2m, 4- CH_3); 2.23 and 2.28 (6H, 2s, 2- and 8- CH_3); 2.40 (2H, m, 3- CH_2); 2.69 and 3.42 (3H, 2m, 2- 1- CH_2 , 9b-H); 4.30 (1H, m, 4a-H); 5.64 (2H, s, NH_2); 6.89 (1H, d, $J=8Hz$); 7.01 (1H, s, 9-H); 7.61 (1H, d, 6-H, $J=8Hz$).

It is prepared using a similar procedure:

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-thiocarbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 21)

Yield 64%, m.p. 156-158°C (from acetonitrile).

EXAMPLE 14.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-phenylthiocarbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 22)

To a stirred solution of 2.63 g (13 mmol) of *cis*-(±)-2,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole in 20 ml of anhydrous ether 2 ml (1.76 g; 13 mmol) is added dropwise of phenylisothiocyanate. After 30 min. the precipitated crystals are filtered off and washed with ether. Yield 4.65g (86%), m.p. 168-169°C. Found: M⁺ 341. C₂₀H₂₇N₃S. Calculated: M⁺ 341. IR spectrum: ν = 1475 (C=S), 3270 (NH) cm⁻¹. PMR spectrum: (CDCl₃, ppm, δ): 1.60 and 1.97 (2H, 2m, 4-CH₂); 2.30 and 2.32 (6H, 2s, 2- and 8-CH₃); 2.38-2.78 and 3.32-3.54 (5H, 2m, 3- and 1-CH₂, 9b-H); 5.20 (1H, m, 4a-H); 6.99 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.12-7.50 (7H, m, 6- and 9-H, C₆H₅); 7.80 (1H, s, NH).

In the same manner was prepared:

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-cyclohexylthiocarbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 23).

Yield 89%, m.p. 165-166°C.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-butylcarbomoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 24)

Yield 88%, m.p. 157-158°C.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-phenylcarbomoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 25)

Yield 93%, m.p. 204-205°C.

EXAMPLE 15.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-trifluoroacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 26)

To a stirred solution of 0.202 g (1 mmol) of cis-(±)-2,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (base) in 2 ml of methylenechloride 0.23 g (0.15 ml; 1.1 mmol) of trifluoroacetic anhydride is added dropwise. The solvent is slowly evaporated at 60-70°C. After cooling 1 ml of water is added, and the mixture is triturated until a precipitate is formed. The precipitate is filtered off, washed with water and dried. Yield 0.237 g (90%), m.p. 162-164°C. Found, %: C 74.87; H 7.31; N 12.35. $C_{15}H_{17}F_3N_2O$. Calculated, %: C 60.38; H 5.75; N 9.39. PMR spectrum ($CDCl_3$, ppm, δ): 1.60-2.56 (4H, m, 3- CH_2 , 4- CH_2); 2.32 and 2.38 (6H, 2s, 2- and 8- CH_3); 2.75 (1H, m, 9b-H); 3.46 (2H, m, 1- CH_2); 4.56 (1H, m, 4a-H); 7.06 (1H, d, 7-H, $J=5Hz$); 7.12 (1H, s, 9-H); 7.93 (1H, d, 6-H, $J=5Hz$).

EXAMPLE 16.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(2-bromobenzoyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 27)

To a stirred solution of 0.202 g (1 mmol) of cis-(±)-2,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (base) in 2 ml of methylene chloride 0.24 g (1.1 mmol) of 2-bromobenzoyl chloride is added. The solvent is evaporated under vacuum, the solid residue is washed with ether. Yield 0.37 g (95%), m.p. 190-192°C. Found, %: C 56.72; H 5.41; N 6.55. $C_{20}H_{21}BrN_2O \cdot HCl$. Calculated, %: C 57.13; H 5.28; N 6.67. PMR spectrum of the base ($CDCl_3$, ppm, δ): 2.8-3.2 (4H, m, 3-

CH_2 , 4- CH_2); 2.28 (6H, 2s, 2- and 8- CH_3); 4.00 and 5.60 (4H, 2m, 1- CH_2 , 4a-H, 9b-H); 6.7-7.8 (7H, m, C_6H_5).

In the same manner was prepared:

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(2-methylbenzoyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 28)

Yield 93%, m.p. 241-243°C.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 29)

Yield 89%, m.p. 182-184°C.

EXAMPLE 17.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(2-bromopropionyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 30)

To a stirred solution of 6.4 g (32 mmol) of cis-(±)-2,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (base) in 50 ml of anhydrous benzene at 0°C dropwise 7.88 ml (46 mmol) of 2-bromopropionyl chloride is added. An hour later the precipitate of hydrochloride (30) is filtered off. Yield 13.1 g (88%), m.p. 150°C (dec.). The precipitate is dissolved in water, make a base with sodium carbonate, extracted with ether, dried over sodium sulfate. The solvent is evaporated, the residue is crystallized from anhydrous ether. The base is thus produced. m.p. 134°C. Found, %: C 57.24; H 6.38; N 7.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$. Calculated, %: C 57.13; H 6.30; N 8.33. PMR spectrum of hydrochloride ($\text{DMSO}-d_6$, ppm, δ): 1.56 and 2.30 (2H, 2m, 4- CH_2); 1.58 (3H, d, CH_3C , $J=7\text{Hz}$);

2.32 (3H, s, 8-CH₃); 2.80 (3H, s, 2-CH₃); 3.05 and 3.20 (3H, 2m, 1-H and 3-CH₃); 3.85 (1H, m, 1-H'); 4.27 (1H, m, 9b-H); 4.84 (1H, (1H, m, 4a-H); 5.24 (1H, m, CHCH₃); 7.12 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.43 (1H, s, 9-H); 7.90 (1H, d, 6-H, J=8Hz); 9.38 (1H, s, NH).

In the same manner was prepared:

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-chloroacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 31)

Yield 90%, m.p. 195-205°C (from alcohol).

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-[(E)-2-butenoyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 32)

Yield 62%, m.p. 113-114°C.

EXAMPLE 18.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-methoxyacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (compound 33)

To a stirred solution of 0.1 g (4.3 mmol) of sodium in 10 ml of methanol 0.63 g (2 mmol) of hydrochloride 31 is added, followed by reflux for 1 hour and cooling. The precipitate of sodium chloride is filtered off, the filtrate is evaporated, and 2 ml water and 10 ml of benzene are added. The organic layer is removed, dried over potassium carbonate, then ethanol saturated with hydrogen chloride is added to adjust pH = 1, evaporated under vacuum, the residue is crystallized from anhydrous isopropanol. Yield 0.34 g (55%), m.p. 222-224°C. Found, %: C 61.56; H 7.60; N 8.95.

C₁₆H₂₂N₂O₂·HCl. Calculated, %: C 61.91; H 7.47; N 9.03. PMR

spectrum of the base (CDCl₃, ppm, δ): 1.80 (2H, m, 4-CH₂); 2.13 and 2.20 (6H, 2s, 2- and 8-CH₃); 2.32 (3H, s, OCH₃); 2.60-3.10 (5H, m, 3-CH₂, 1-CH₂, 9b-H); 3.34 (2H, m, CH₂O); 3.70 (1H, m, 4a-H); 6.50 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 6.74 (1H, d, 6-H, J=8Hz); 6.81 (1H, s, 9-H).

EXAMPLE 19.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-N-pyrrolidinoacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 34)

To a solution of 0.93 g (3 mmol) of amide 31 in 10 ml of benzene an excess of pyrrolidine is added, and mixture is refluxed for 5 hours. Pyrrolidine hydrochloride is filtered off, the filtrate is evaporated under vacuum, the residue is recrystallized from hexane. Yield 0.65 g (69%), m.p. 108-110°C. Found, %: C 72.9; H 8.53; N 13.35. C₁₉H₂₇N₃O.

Calculated, %: C 72.79; H 8.69; N 13.41. PMR spectrum (CD₃CN, ppm, δ): 1.35 and 2.00 (2H, 2m, 4-CH₂); 1.74 (4H, m, (CH₂)₂); 2.18 and 2.25 (6H, 2s, 2- and 8-CH₃); 2.58 (4H, m, (CH₂)₂N); 3.20-3.57 (5H, m, 1- and 3-CH₂, 9b-H); 4.48 (1H, m, 4a-H); 6.95 (1H, d, 7OH, J=8Hz); 7.08 (1H, s, 9-H); 7.84 (1H, d, 6-H, J=8Hz).

According to the procedure above are prepared:

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-N-morpholinoacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 35)

Yield 38%, m.p. 150-152°C (from hexane).

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(2-N-piperidinopropionyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 36)

Yield 14%, m.p. 144-145°C (from ether).

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(2-N-morpholinopropionyl)-
2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 37)

Yield 63%, m.p. 230°C (from ether; dec.).

EXAMPLE 20.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(4-methyl-1-pyridinioacetyl)-
2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole chloride
(compound 38)

To stirred 3 ml of 4-methylpyridine 0.315 g (1 mmol) of
hydrochloride 31 is added and the stirring is continued at
60-80°C for 1 hour. The mixture is evaporated under vacuum,
washed with isopropanol, recrystallized from ethanol and
dried under vacuum. Yield 0.29 g (79%), m.p. 234-236°C.
Found, %: C 67.92; H 6.90; N 11.12. $C_{21}H_{26}ClN_3O$. Calculated,
%: C 67.89; H 7.06; N 11.32. PMR spectrum (DMSO- d_6 , ppm, δ):
1.64 (2H, m, 4-CH₂); 2.30 and 2.62 (6H, 2s, 2- and 8-CH₃);
2.83 (3H, s, 4'-CH₃); 3.00-3.87 (4H, m, 1- and 3-CH₂); 4.24
(1H, m, 9b-H); 4.90 (1H, m, 4a-H); 6.05 and 6.11 (2H, 2d,
CH₂CO, J=15Hz); 7.08 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.38 (1H, s, 9-H);
7.70 (1H, d, 6-H, J=8Hz); 8.06 (2H, d, 3'- and 5'-H, J=7Hz);
9.00 (2H, d, 2'- and 6'-H, J=7Hz).

According to the procedure above are prepared:

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(1-pyridinioacetyl)-2,3,4,4a,5,9b-
hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole chloride (compound 39)

Yield 80%, m.p. 280°C (from ethanol, dec.).

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-[2-(4-methyl-1-pyridinium)propynyl]-
2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole bromide
(compound 40)

Yield 70%, m.p. 218-220°C (from ethanol).

EXAMPLE 21.

cis-(±)-2,8-Dimethyl-5-(3-carboxypropionyl)-2,3,4,4a,5,9b-
hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (compound 41)

To a stirred solution of 0.202 g (2 mmol) of 2,8-dimethyl-2,3,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (the base) in 5 ml of ether 0.11 g (1.1 mmol) of succinic anhydride is added, the mixture is heated to reflux, cooled, and the precipitate is filtered off. Recrystallization from ethanol yields 0.242 g (80%), m.p. 156-159°C. Found, %: C 67.22; H 7.70; N 9.33. $C_{17}H_{12}N_2O_3$. Calculated, %: C 67.51; H 7.34; N 9.27. PMR spectrum (DMSO- d_6 , ppm, δ): 1.30 and 2.00 (2H, 2 m, 4-CH₃); 2.18 and 2.27 (6H, 2s, 2- and 8-CH₃); 2.44 (4H, m, COCH₂CH₂CO); 2.80 (1H, m, 1-H); 3.41 (4H, m, 1'-H, 9b-H and 3-CH₂); 4.45 (1H, m, 4a-H); 6.95 (1H, d, 7-H, J=8Hz); 7.08 (1H, s, 9-H); 7.83 (1H, d, 6-H, J=8Hz).

EXAMPLE 22.

cis-(±)-2,8-Methyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-
2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
trihydrochloride (compound 42)

To a solution of 0.9 g (2 mmol) of 2-methyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole sesquisulfate (dried under vacuum at 120°C) in 10 ml

of trifluoroacetic acid with stirring 0.65 g (10 mmol) of zinc powder is added in small portions, the mixture is heated until complete dissolving, and evaporated under vacuum. 10 ml of ether and 10 ml of 20% sodium hydroxide solution is added to the residue, and the mixture is stirred to dissolve the precipitate. The ether layer is removed, the aqueous layer is extracted with 5 ml of ether. The combined ether extracts are dried with potassium carbonate, evaporated, dissolved in excess of alcohol saturated with hydrogen chloride, and evaporated to dryness under vacuum. The residue is washed with anhydrous ether, crystallized from ethanol-acetone, dried under vacuum. Yield 0.52 g (65%), m.p. 234-236°C.

Found, %: C 58.10; H 6.53; N 10.05. $C_{20}H_{15}N_2 \cdot HCl$. Calculated, %: C 57.81; H 6.80; N 10.12. PMR spectrum of the base ($CDCl_3$, ppm, δ): 1.76 (2H, m, 4- CH_2); 2.10 and 2.41 (6H, 2s, 2- CH_3 and 6'- CH_3); 2.58-2.77 (4H, t+m, β - and 3- CH_2 , $J=7Hz$); 3.00-3.30 (5H, m, α - and 1- CH_2 , 9b-H); 3.48 (1H, m, 4a-H); 6.40 (1H, d, 6-H, $J=7Hz$); 6.64 (1H, d, 9-H, $J=7Hz$); 6.88-7.06 (3H, m, 7-, 8- and 5'-H); 7.31 (1H, dd, 4'-H, $J_1=9Hz$, $J_2=3Hz$); 8.29 (1H, d, 2'-H, $J=8Hz$).

EXAMPLE 23.

cis-(±)-2,2,8-Trimethyl-5-carbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide (compound 43)

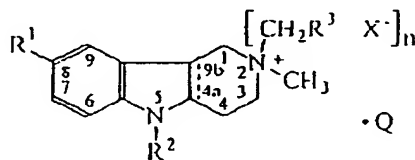
To a solution of 0.14 g (0.57 mmol) of the compound 20 in 2 ml of acetonitrile 0.1 ml (0.15 mmol) of methyl iodide is added. After 24 hours the precipitate is filtered off,

washed cold acetonitrile, crystallized from ethanol. Yield 0.21 g (95%), m.p. 274-276°C. Found, %: C 49.80; H 5.33; N 10.45. $C_{15}H_{22}IN_3O$. Calculated, %: C 49.63; H 5.39; N 10.22. PMR spectrum (DMSO- d_6 , ppm, δ): 1.76 and 2.32 (1H, 2 m, 4- CH_2); 2.23 (3H, s, 8- CH_3); 2.92 and 3.20 (6H, 2s, $N^+(CH_3)_2$); 3.35 (2H, m, 1- CH_2); 3.71, 3.82 and 4.10 (3H, 3m, 3- CH_2 , 9b-H); 4.46 (1H, m, 4a-H); 6.54 (2H, s, NH_2); 7.00 (1H, d, 7-H, $J=8Hz$); 7.22 (1H, s, 9-H); 7.70 (1H, d, 6-H, $J=8Hz$).

The synthesized compounds of formula I are listed in the Table 1.

Table 1.

2-Methyl-5,8-substituted 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (1-9), quaternary salts thereof (10-19), and 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (20-43) of formula I.



No.	Com.	R ¹	R ²	R ³ -CH ₂ -	X	Q
1	Me ₂ CH-	II		-	-	HCl
2	Me		2,4-Me ₂ C ₆ H ₃ -CH ₂ -	-	-	HCl
3	Me		Et ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-	-	2HCl
4	Me		(CH ₂) ₄ N-(CH ₂) ₂ -	-	-	2HCl

5	Me	$(CH_2)_4N-(CH_2)_2-$	-	-	2HCl
6	Me	$(PhCH_2)_2N-(CH_2)_2-$	-	-	2HCl
7	Me	$NC-(CH_2)_2-$	-	-	-
8	Me	$HOCO-(CH_2)_2-$	-	-	HCl
9	Me	$EtOCO-(CH_2)_2-$	-	-	HCl
10	Me	H	$C_6H_4(CO)_2N-$ $(CH_2)_4-$	Br	-
11	H	6-Me-3-Py- $(CH_2)_2-$	Me	I	-
12	H	1,6-Me ₂ -3-Py ⁺ - $(CH_2)_2-$ (I ⁻)	Me	I	-
13	Me	1,6-Me ₂ -3-Py ⁺ - $(CH_2)_2-$ (I ⁻)	Me	I	-
14	H	6-Me-3-Py- $(CH_2)_2-$	4-BrC ₆ H ₄ COCH ₂ -	Br	-
15	Me	6-Me-3-Py- $(CH_2)_2-$	Ph-COCl ₂ -	Br	-
16	Me	$NC-(CH_2)_2-$	Me	I	-
17	Me	$EtOCO-(CH_2)_2-$	Me	I	-
18	Me	5-Me-2-[Me ₂ N- $(CH_2)_2$]- indolyl-3-CH ₂ -	Me	I	-
19	Me	MeNH-CO-	Me	I	-
20*	Me	H ₂ N-CO-	-	-	-
21	Me	H ₂ N-CS-	-	-	-
22	Me	PhNH-CS-	-	-	-
23	Me	c-C ₆ H ₁₁ NH-CS-	-	-	-
24	Me	n-BuNH-CO-	-	-	-
25	Me	PhNH-CO-	-	-	-
26	Me	CF ₃ -CO-	-	-	-

27	Me	2-BrC ₆ H ₄ -CO-	-	-	HCl
28	Me	2-MeC ₆ H ₄ -CO-	-	-	HCl
29	Me	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ -CO-	-	-	HCl
30	Me	Br-CH(Me)-CO-	-	-	HCl
31	Me	ClCH ₂ -CO-	-	-	HCl
32	Me	(E)-Me-CH=CH-CO-	-	-	
33	Me	MeOCH ₂ -CO-	-	-	HCl
34	Me	(CH ₂) ₄ N-CH ₂ -CO-	-	-	-
35	Me	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N-CH ₂ CO-	-	-	-
36	Me	(CH ₂) ₅ N-CH(Me)-CO-	-	-	-
37	Me	O(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH(Me)- CH ₂ CO-	-	-	-
38	Me	4-Me-1-Py ⁺ -CH ₂ -CO- (Cl ⁻)	-	-	-
39	Me	1-Py ⁺ -CH ₂ -CO- (Cl ⁻)	-	-	-
40	Me	4-Me-1-Py ⁺ -CH(Me)CO- (Br ⁻)	-	-	-
41	Me	HOCO-(CH ₂) ₂ -CO-	-	-	-
42	Me	6-Me-Py-3-(CH ₂) ₂ -	-	-	3HCl
43	Me	H ₂ N-CO-	Me	I	-

- from 20 to 43 cis-(±)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (that is --- is an ordinary bond).

As stated above the compounds of formula I according to the invention possess anti-NMDA activity which is demonstrated by biological testing results.

EXPERIMENTAL BIOLOGICAL DATA

The experiments were performed using white mongrel mouse males having the weight of 20-24 g. The tested compound was injected intraperitoneally 40 minutes prior to NMDA injection. The compound was used in a form of solution in 0.2 ml of 5 % aqueous dimethylsulfoxide. Preliminary under ether anesthesia, a skin graft was removed on the mouse's head, and a hole was made in the cranium using a thin drill. Then NMDA was injected into the lateral ventricle of the brain using a microsyringe in the dose of 0.1 μ g at a volume of 1.4 μ l. The depth of microsyringe needle immersion was of 2.5 mm. The accuracy of NMDA entrapment was controlled by injection of methylene blue. After the operation, the wound was treated with 2 % Novocain solution [V.V. Grigoryev, V.A. Nemanova - Bull. Exper. Biol. Med., 1989, No. 9, pp. 299-302]. After passing out the anesthesia, the mice did not demonstrate any signs of pain or anxiety. Evaluation of results was performed after 2-4 hours from the operation.

As the checking animals those were used which have obtained physiologic solution. In the checking group, injection of NMDA into the lateral ventricle of the brain in a dose of 0.1 μ g per a mouse caused running, jumps, convulsions and later death of an animal. In the experimental group, the preliminary injection of the tested substances prevented convulsion's development and an animal death.

Each substance dose was tested on a group comprising 6-8 animals.

The compounds' activity was expressed as ED₅₀ value (a substance's dose which prevents convulsion's' development and death for 50 % of animals), which value was estimated using the method of Litchfield and Wilcoxon [Litchfield J.T., Wilcoxon F.J., J.Pharmacol. Exp. Ther. - 1949, v.96, pp. 99-114].

The testing results are presented in the Table 2. As a standard substance, in experiments 2-amino-5-phosphovaleric acid (AP5) was tested as well, the latter being known as NMDA-receptors antagonist [Evans et al. - Brit.J.Pharmacol., 1982, v.75, p. 65]. Said data is also reported in the Table 2.

It can be seen from the data presented in the Table 2 that the compounds of formula I according to the invention exhibit anti-NMDA activity upon intraperitoneally injection in the range of ED₅₀ from 9 to 46 mg/kg, an exceed the activity of a standard substance AP5 by 4.2 - 21 times. And said compounds do not possess appreciable neurotoxic action within the investigated active doses range, this making them valuable for use in medicine, in treatment and preventing of diseases which pathogenesis mechanism includes participation of glutamatergic neuromediator system and, in particular, in treatment of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Huntington's chorea, brain ischemia, infarct,

angiospasm, hypoglycemia, cardiac arrest, epilepsy, brain injuries, schizophrenia, paralysis and others.

Table 2

Anti-NMDA activity of hydrogenated derivatives of 1H-pyrido-[4,3-b]indoles.

Compound No	ED ₅₀ (mg/kg)	Compound No	ED ₅₀ (mg/kg)
1	30 ± 5	24	17 ± 3
2	35 ± 7	25	23 ± 2
5	36 ± 4	26	45 ± 6
6	42 ± 5	27	32 ± 5
7	46 ± 6	28	27 ± 4
8	29 ± 4	29	18 ± 2
11	11 ± 2	30	24 ± 4
12	32 ± 4	31	16 ± 4
13	14 ± 2	32	41 ± 4
14	13 ± 3	33	35 ± 10
15	9 ± 2	34	23 ± 2
16	42 ± 5	35	38 ± 4
17	13 ± 2	38	42 ± 5
18	14 ± 2	39	30 ± 5
19	33 ± 4	40	29 ± 5
20 ^a	4 ± 6	41	45 ± 10
22	29 ± 5	43	36 ± 4
23	23 ± 5	AP5 (standard)	190 ± 1

^a - from 20 to 43 - cis- (±) -2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles.

DETERMINATION OF ACUTE TOXICITY

The acute toxicity of substances was determined on white mongrel mouse males having the weight of 22-26 g. The substances were injected intraperitoneally in a form of solution or a suspension in 1 % starch solution. The observation period was 14 days. The toxicity in the form of LD_{50} was calculated according to the method of Litchfield and Wilcoxon [Litchfield J.T., Wilcoxon F.J., J.Pharmacol. Exp. Ther. - 1949, v.96, pp. 99-114].

Examples of the claimed compound' toxicity are presented in the Table 3.

Table 3.

Acute toxicity of some of compounds of formula I.

Compound No.	LD_{50} , mg/kg
8	150
11	80
15	75
16	105
21	150
22	650
28	45
29	115
30	800
31	350
38	70
AP5	1100

It is established as the result of the conducted testing, that LD₅₀ of the tested compounds is from 45 to 800 mg/kg. In accord with the toxicity classification of chemical substances, said compounds should be regarded as moderately and low toxic ones. Although the acute toxicity of the given compounds somehow exceeds the acute toxicity value for AP5, the comparison of therapeutical index parameters defined as the ratio LD₅₀/ED₅₀ (D.N.Plutitsky et al. -Khim.Pharm.Zh., 1986, No.10, pp.1209 - 1213) indicates that most of the tested compounds are of substantial preference if compared with AP5.

The next aspect of the invention represents a method of treating and preventing of diseases which pathogenesis mechanism includes participation of glutamatergic neuromediator system, which method comprises prescription to the patients an effective amount of a compound of formula I.

The dose of an active component (a compound of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof) varies depending upon many factors, such as an age, sex or weight of an patient, symptoms and seriousness of a disease, the concrete compound to be prescript, dosage form, preparation form which comprises the active compound.

As a rule, the total dose to be prescript is of from 1 to 200 mg per a day. The total dose can be divided into several doses, e.g., for administering from 1 to 4 times a day. An oral prescription, the total doses range of an active

substance is from 10 to 200 mg a day, preferably from 15 to 150 mg. At parenteral administering the range of doses to be prescript is of from 5 to 100 mg per a day, preferably from 5 to 50 mg, and at endovenous injection - from 1 to 50 mg a day, preferably from 1 to 25 mg. The concrete dose can be selected by the acting physician.

As it is used in medicine, the compounds of formula I according to the present invention are recommended to be used in a form of compositions, which represent, respectively, the next aspect of the invention.

A pharmaceutical composition in accordance with the invention should be prepared using the generally accepted procedures with regard to the state of art, and comprises a pharmacologically effective amount of an active agent, represented by a compound of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof (designated further as "an active compound"), which amount usually represents from 5 to 30 wt. %, in combination with one or more pharmaceutically acceptable auxiliary additives, such as diluents, binders, loosening agents, adsorbents, aromatic substances, flavoring agents. In accord with the known methods, pharmaceutical compositions can be represented by various liquid or solid medicinal forms.

Examples of solid medicinal forms include, for example, tablets, pellets, gelatin capsules, etc.

Examples of liquid medicinal forms for injections and parental administering include solutions, emulsions suspensions, etc.

Compositions are usually prepared using standard procedures comprising mixing of an active compound with a liquid or finely divided solid carrier.

The compositions according to the invention, in the form of tablets, comprising from 5 to 30 % of the active compound and filler(s) or carrier(s). The latter ones used for tablets are: a) diluents: beet sugar, lactose, glucose, sodium chloride, sorbitol, mannitol, glycol, disubstituted calcium phosphate; b) binding agents: magnesium aluminium silicate, starch paste, gelatin, tragacant gum, methylcellulose, carboxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone; c) loosening agents: dextrose, agar, alginic acid or salts thereof, starch, twin.

PREPARATION 1.

100 g tablets including each one 15.0 mg of the compound 9.

Compound 9	15.0 mg
Lactose	40.0 mg
Alginic acid	20.0 mg
Citric acid	5.0 mg
Tragacant	20 mg

A tablet may be formed by pressing or shaping an active ingredient together with one or more additional ingredients.

The preparation of pressed tablets was performed on a special equipment. The active ingredient in a free form such as powder or granules, in an amount of 150 g (the amount necessary for preparing 10 000 tablets) is mixed with the binder - tragacant (200 g), mixed with a diluent - lactose (400 g), loosening agent - alginic acid (200 g) and flavoring - citric acid (50 g) are added to the mixture.

In the gelatin capsules, colorings and stabilizers are additionally used. The colorings used are : tetrazine, indigo; the stabilizers used may be: sodium metabisulfite, sodium benzoate. The suggested gelatin capsules comprise from 1 to 20 % of an active ingredient.

PREPARATION 2.

50 mg capsules including each one 50 mg Of the compound 31.

Compound 31	50.0 mg
Glycerol	100.0 mg
Sugar syrup	290.0 mg
Mint oil	40.0 mg
Sodium benzoate	10.0 mg
Ascorbic acid	5.0 mg
Tetrazine	5.0 mg

500 g of an active substance (compound 31) (the amount necessary for preparing 10 000 tablets) are finely divided and are mixed in a mixing chamber with glycerol (1 000 g) and sugar syrup (2 900 g). After mixing, mint oil (400 g), sodium benzoate (100 g), ascorbic acid (50 g) and tetrazine (50 g) are added to the mixture. The gelatin capsules are formed by the drop method. Said method provides simultaneous dropping dosing of a medicinal solution and of a heated gelatin mass (900 g of gelatin) into a cooled Vaseline oil. As result, seamless spherical capsules are formed filled with a medicinal which are ready for use and comprise 50 mg of an active substance.

The injection forms of the composition preferably represent isotonic solutions or suspensions. The above forms can be sterilized, and may contain the additives such as preservatives: sodium metabisulfite, benzoic acid, sodium benzoate, a mixture of methylparabene and propylparabene; stabilizers: apricot gum and gum arabic, dextrin, starch paste, methylcellulose, twin; salts which control the osmotic pressure (sodium chloride) or buffers. Moreover, said solutions may comprise other therapeutically substances.

PREPARATION 3.

2 ml ampoules including each one 20 mg of the compound
24.

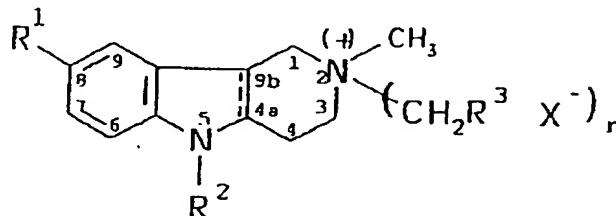
Compound 24	20.0 mg
Sodium chloride	1.6 ml
0.9 %	
Benzoic acid	10.0 mg
Methylcellulose	10.0 mg
Mint oil	0.4 ml

To prepare the injection forms, the active compound 24 (20 g: the amount necessary for preparing 1000 ampoules) is finely divided and mixed in a mixing chamber with (1000 g) mint oil (400 ml), then methylcellulose is added (10 g), mixed with 0.9 % solution of sodium chloride (1600 ml) and finally benzoic acid is added (10 g). The obtained solution is packed in 2 ml ampoules and is sterilized with a steam during 30 minutes.

3. Claims

THE CLAIMS

1. 2-Methyl-5,8-substituted 2,3,4,5-tetra- and 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles and quaternary salts thereof having the quaternized nitrogen atom at the position 2 of the general formula I:

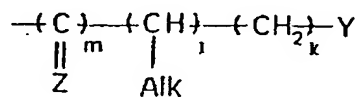


wherein:

the dotted line and accompanying continuous line (---) are an ordinary or a double bond;

R¹ is H or lower alkyl;

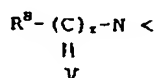
R² is 2-(2-(N-methyl-N-R³-methylamino)ethyl)-5-R¹-indolyl-3-methyl group wherein R¹ is as defined above, and R³ is defined below, or a group of the general formula:



wherein:

Y is selected from the group consisting of H, halogen, cycloalkyl, ethenyl optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl or β-mono-substituted with COOR⁴ (where R⁴ is H, alkyl, aralkyl, aryl

(optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A as defined below)); OR⁶ (wherein R⁶ is as defined above); alkylsulfonyl; arylsulfonyl; NR⁵R⁶ (wherein R⁵ and R⁶ may be the same or different and each is independently H; alkyl; cycloalkyl; aralkyl, aryl optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined below; 2-, 3- or 4-pyridyl; alkylsulfonyl; arylsulfonyl; or one of substituents R⁵ or R⁶ is COR⁷ (where R⁷ is H, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, aralkyl, aryl optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined below, 2-, 3- or 4-pyridyl)); or R⁵ and R⁶ taken together form a group of the general formula:
 $-(CH_2)_r-W-(CH_2)_s-$, wherein W is -O-, $-(CH_2)_q-$ (wherein q = 0, 1 or 2); or



(wherein R⁸ is H, alkyl, aryl optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined below; V is H₂ or O; r = 0 or 1); or R⁵ or R⁶ taken together with the nitrogen atom to which they are attached form an N-phthalimido group optionally mono-, di- or tri- or tetra-substituted with substituents A defined below; COR⁹ (where R⁹ is H, alkyl, aralkyl, aryl optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined below; OH, an alkoxy group, NR⁵R⁶ defined above except for the optionally substituted N-phthalimido group, 2-, 3-, or 4-pyridyl); CN; CHal, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); aryl (optionally mono-, di-

or tri-substituted with substituents A defined below); 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl) and corresponding thereto quaternary salts of 1-R³CH₂ - pyridinium-2, -3 or -4 (wherein R³ is as defined below); trialkyl ammonium; cycloalkyl ammonium; N-azinium and N-azolium;

Z is O, S or H₂ ;

k denotes 0 or an integer from 1 to 4;

l, m and n independently are 0 or 1;

while:

1) Y may have any one of the aforesaid definitions only when

$k+m \geq 2$, and $l = 0$;

2) when $k = l = m = 0$, then Y is other than halogen, CHal, OR⁴, NR⁵R⁶, aryl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;

3) when $k = 1$, and $l = m = 0$, then Y is other than halogen, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;

4) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is O, then Y is other than halogen, OH, CN, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;

5) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is S, then Y is only the group NR⁵R⁶ wherein R⁶ is hydrogen;

6) when $l = 0$, then Z is other than H₂;

7) when $k = 0$, and $l = m = 1$, then Z is other than S;

R^3 is a group $-(CH_2)_k-Y'$ (where Y' is as defined above for Y , and k is as defined above);

while:

when $k = 0$, then Y' is other than halogen, NR^5R^6 , trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;

X is an anion of a pharmacologically acceptable acid; the substituents A are selected independently from the following group: halogen, lower alkyl, a lower alkoxy group, NO_2 , CN , COR^9 (wherein R^9 is as defined above except for pyridyl derivatives), CF_3 , NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined above);

provided that

- a) if ----- is a double bond and $n = 0$, when R^1 is methyl, then R^2 is other than: H, methyl, benzyl, 2-pyridylmethyl, 2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, or 3-(N,N-dimethylamino)propyl; and when R^1 is H, then R^2 , except for the aforesaid definitions, is also other than: n-butyl, cyclohexyl, 4-chlorobenzyl, 2-phenylethyl, 2- and 3-pyridyl, 1-(2-pyridyl)ethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 1-(3-pyridyl)ethyl, 1-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl, diethylaminocarbonyl, hydroxymethyl, 2-methyl-3-(N,N-dimethylamino)propyl, a group of the general formula $R^{10}O-(CH_2)_2-$ (wherein R^{10} is C_1-C_6 alkyl, cyclohexyl or phenyl); or a group of the general formula $R^5R^6N-(CH_2)_p-$ [where $p = 2$ and R^5 and R^6 each is ethyl, or R^5 and R^6 together are tetra- or

pentamethylene; or $p = 3$ and R^5 and R^6 taken together represent a group $-(CH_2)_3W(CH_2)_3-$ (wherein W is $-O-$, NCH_3 , $NCH_2C_6H_5$),

b) if ----- is an ordinary bond and $n = 0$, when R^1 is H, then R^2 is other than H, methyl, ethyl, benzyl, acetyl, chloroacetyl, or (N-morpholino-, or N-piperidino-, or N,N-dimethylamino)acetyl; 3-chloropropionyl, 3-(N-morpholino)propionyl or 5-chloropentaonyl; when R^1 is methyl, then R^2 is other than H, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, acetyl, 2-ethylhexanoyl; (E)-2-butenoyl in the case of cis-(-)-isomer, (E)-cinnamoyl;

c) if ----- is a double bond and $n = 1$ then, when each of R^1 and R^3 is H, and X is iodo, R^2 is other than H, methyl, ethyl or propyl;

when each of R^1 and R^3 is H, and X is methylsulfate, then R^2 is other than benzyl;

when R^1 is H, R^3 is methyl, and X is iodo, then R^2 is other than H;

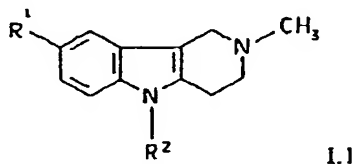
when R^1 is methyl, R^3 is H, and X is iodo, then R^2 is other than H or methyl;

when R^1 is H, R^3 is phenyl, and X is chloro, then R^2 is other than H or benzyl;

when R^1 is H, R^3 is phenyl, and X is iodo, then R^2 is other than 3-(N,N,N-trimethylammonium)propyl iodide;

and salts thereof with pharmaceutically acceptable acids.

2. The compounds according to Claim 1 which are 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole derivatives of the general formula I.1:



wherein:

R^1 is as defined in Claim 1;

R^2 is a group of the general formula $-(CH_2)_x-Y$ wherein Y is selected from the group consisting of H, halogen, cycloalkyl, ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl or β -mono-substituted with $COOR^4$, wherein R^4 is as defined in Claim 1); OR^4 (wherein R^4 is as defined in Claim 1); alkylsulfonyl; arylsulfonyl: NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined in Claim 1); COR^9 (wherein R^9 is as defined in Claim 1); CN, CHal, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined in Claim 1); 2-, 3- and 4-pyridyl optionally mono-, or di-substituted with lower alkyl, or corresponding thereto quaternary salts of 1- R^7 CH_2 -pyridinium-2, -3 or -4 (wherein R^7 is as defined in Claim 1); trialkyl ammonium; cycloalkyl ammonium; N-azinium and N-azolium (each of which is optionally substituted);

k is as denoted in the Claim 1 for formula I;

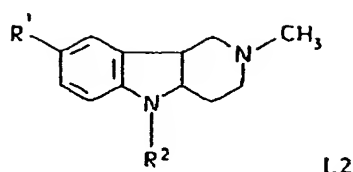
while:

- 1) when $k = 0$, then Y is other than halogen, $CHal$, OR^4 , NR^5R^6 , aryl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 2) when $k = 1$, then Y is other than halogen, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;

provided that

when R^1 is methyl, then R^2 is other than H, methyl, benzyl, 2-pyridylmethyl, 2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, or 3-(N,N-dimethylamino)propyl; and when R^1 is H, then R^2 , except for the aforesaid definitions, is also other than n-butyl, cyclohexyl, 4-chlorobenzyl, 2-phenylethyl, 2- and 3-pyridyl, 1-(2-pyridyl)ethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 1-(3-pyridyl)ethyl, 1-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl, diethylaminocarbonyl, hydroxymethyl, 2-methyl-3-(N,N-dimethylamino)propyl, a group of the general formula $R^4O-(CH_2)_2-$ defined above, or a group of the general formula $R^5R^6N-(CH_2)_p-$ defined in Claim 1.

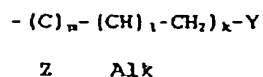
3. The compounds according to Claim 1 which are derivatives of 2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hydro-1H-pyrido[4,3-b]indole of the general formula I.2:



wherein:

R^1 is as defined in Claim 1;

R^2 is a group of the general formula:



wherein Y, Z, k, l and m are as defined in Claim 1;

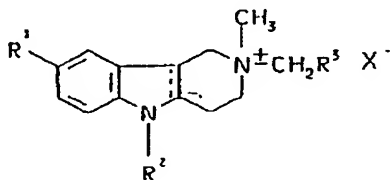
while:

- 1) when $k = l = m = 0$, then Y is other than halogen, CH_3 , OR^1 , NR^3R^6 , aryl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 2) when $k = 1$, and $l = m = 0$, then Y is other than halogen, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 3) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is O, then Y is other than halogen, OH, CN, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 4) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is S, then Y is only the group NR^3R^6 wherein R^6 is hydrogen;
- 5) when $l = 0$, then Z is other than H_2 ;
- 6) when $k = 0$, and $l = m = 1$, then Z is other than S;

provided that:

when R^1 is H, then R^2 is other than H; methyl; ethyl; benzyl; acetyl; chloroacetyl; (N-morpholino-, N-piperidino- or N,N-diethylamino)acetyl; 3-chloropropionyl; 3-(N-morpholino)propionyl; or 5-chloropentanoyl; and
when R^1 is methyl, then R^2 is other than H, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, acetyl, 2-ethylhexanoyl, (E)-2-butenoyl in the case of cis-(-)-isomer, and (E)-cinnamoyl.

4. The compounds according to Claim 1 which are the quaternary salts of 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro- and 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at the position 2) of the general formula 1.3:



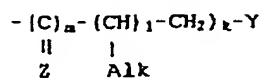
wherein:

the dotted line and accompanying continuous line (-----) represent an ordinary bond or a double bond; and

R^1 and X are as defined in Claim 1;

R^2 is 2-(2-(N-methyl-N- R^3 -methylamino)ethyl)-5- R^1 -indol-yl-3-methyl group (wherein R^1 and R^3 are defined above

according to Claim 1), and in this case ----- is a double bond; or a group of the general formula :



wherein Y, Z, k, l and m are as defined in Claim 1;

while:

- 1) Y may have any one of the above definitions only when $k+m \geq 2$, and $l = 0$;
- 2) when $k = l = m = 0$, then Y is not halogen, CHal, OR⁴, NR⁵R⁶, aryl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 3) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is O, then Y is other than halogen, OH, CN, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N-azinium or N-azolium;
- 4) when $k = l = 0$, $m = 1$ and Z is S, then Y is only a group NR⁵R⁶ wherein R⁶ is hydrogen;
- 5) when $l = 0$, then Z is other than H₂;
- 6) when $k = 0$, and $l = m = 1$, then Z is other than S;

provided that :

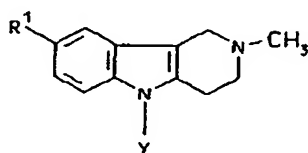
- when R¹ and R³ each is H, and X is iodo, then R² is other than H, methyl, ethyl or propyl;
- when R¹ and R³ each is H, and X is methylsulfate,, then R² is other than benzyl;
- when R¹ is H, R³ is methyl, and X is iodo, then R² is other than H;

when R¹ is methyl, R² is H, and X is iodo, then R² is other than H or methyl;

when R¹ is H, R² is phenyl, and X is chloro, then R² is other than H or benzyl;

when R¹ is H, R² is phenyl, and X is iodo, then R² is other than 3-(N,N,N-trimethylammonium)propyl iodide.

5. The compounds according to Claim 2 which are 5-substituted 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.1:



I.1.1

wherein:

R¹ and X are as defined in Claim 1; and

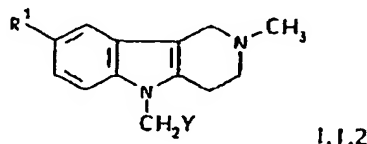
Y is selected from the group consisting of cycloalkyl; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with group COOR⁴, wherein R⁴ is as defined in Claim 1); 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono-, or di-substituted with lower alkyl);

provided that:

when R¹ is methyl, then Y is other than H; and

when R^1 is H, then Y is further other than cyclohexyl, 2- and 3- pyridyl.

6. The compounds according to Claim 2 which are 5-(substituted methyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.2:



wherein:

R^1 is as defined in Claim 1;

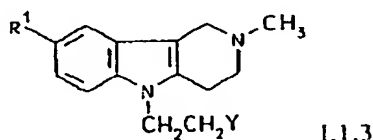
Y is selected from the group consisting of H, cycloalkyl; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, β -mono-substituted with COOR^4 , wherein R^4 is as defined in Claim 1); CN; CHal^2 (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); alkylsulfonyl; arylsulfonyl; aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined in Claim 1); COR^3 (wherein R^3 is as defined in Claim 1); 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono-, or di-substituted with lower alkyl);

provided that:

when R^1 is methyl, then Y is other than H, phenyl, 2-pyridyl;

when R^1 is H, then Y is also other than OH and 4-chlorophenyl.

7. The compounds according to Claim 2 which are 5-(2-substituted ethyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.3:



wherein:

R^1 is as defined in Claim 1;

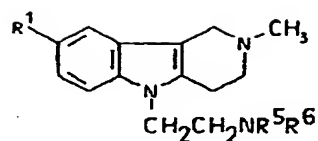
Y is as defined in Claim 2;

provided that:

when R^1 is methyl, then Y is other than dimethylamino group, 6-methyl-3-pyridyl or -4-pyridyl;

when R^1 is H, then Y, except for the above definitions, is also other than phenyl, 2-pyridyl, OR^{10} defined in Claim 1, R^5R^6N (wherein R^5 and R^6 each is ethyl; or R^5 and R^6 taken together are tetra- or pentamethylene).

8. The compounds according to Claim 7 which are 5-(2-N- R^5 -N- R^6 -aminoethyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.3.1:



I.1.3.1

wherein

R^1 , R^5 and R^6 are as defined in Claim 1;

provided that:

when R^1 is methyl, then R^5 and R^6 cannot together represent methyl;

when R^1 is H, then R^5 and R^6 further cannot represent together methyl or ethyl, or R^5 and R^6 taken together are other than tetra- or pentamethylene.

9. The compounds according to Claim 7 which are 5-(2-, 3- or 4-pyridylethyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.3. indicated above (I.1.3.2);

wherein

R^1 is as defined in Claim 1;

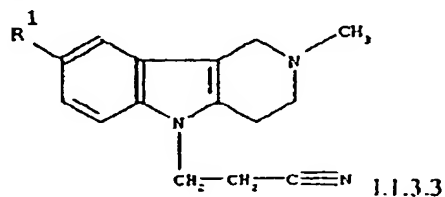
Y is 2-, 3- or 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl);

provided that:

when R^1 is methyl, then Y is other than 6-methyl-3-pyridyl or 4-pyridyl; and

when R^1 is H, then Y is also other than 2-pyridyl.

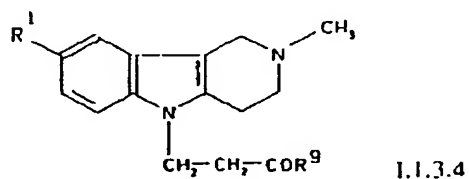
10. The compounds according to Claim 7 which are 2-methyl-5-(2-cyanoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.3.3:



wherein

R^1 is as defined in Claim 1;

11. The compounds according to Claim 7 which are 5-(2-COR⁹-ethyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.3.4:

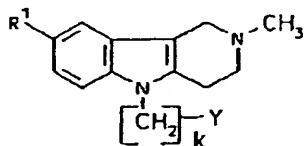


wherein

R^1 is as defined in Claim 1;

R^3 is OH, alkoxy, NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined in Claim 1 except for the phthalimido group).

12. The compounds according to Claim 2 which are 5-(ω -substituted alkyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.1.4:



I.1.4

wherein

R^1 is as defined in Claim 1;

Y is as defined in Claim 2; and

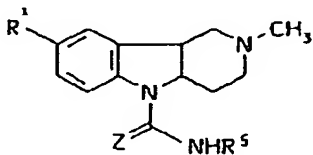
k denotes 3 or 4;

provided that:

when R^1 is methyl, and $k = 3$, then Y is other than dimethyl-amino group;

when R^1 is H, and $k = 3$, then Y is also other than a group $N(CH_2CH_2)_3W$ (wherein W is O, NCH_3 , or NCH_2Ph), and when $k = 4$, Y is other than H.

13. The compounds according to Claim 3 which are 5-[N-substituted(thio)carbomoyl]-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.2.1:



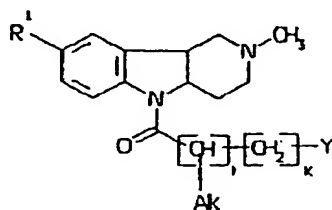
I.2.1

wherein

R^1 and R^2 is as defined in Claim 1;

Z is O or S.

14. The compounds according to Claim 3 which are 5-(α -(m -)-substituted alkanoyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.2.2:



I.2.2

wherein

R^1 is as defined in Claim 1;

Y, k and l are as defined in Claim 3;

provided that:

when R^1 is H and $l = 0$, then Y is other than: H, N,N-diethylamino or N-piperidino group when $k = 1$;

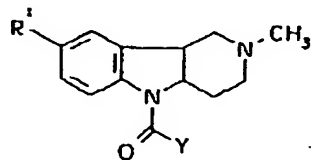
N-morpholino group when $k = 1$ or 2; and

chloro when $k = 1, 2$ or 4; and

when R^1 is methyl, then Y is other than H,

when $k = 1$ and $l = 0$, or when $k = 4$ and $l = 1$ and Alk is ethyl.

15. The compounds according to Claim 14 which are 5-acyl-substituted-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.2.2.1:



I.2.2.1

wherein

R^1 is as defined in Claim 1;

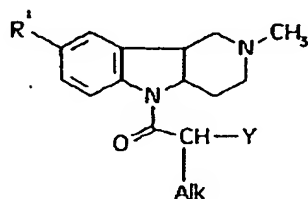
Y is selected from the group consisting of H; cycloalkyl; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, or β -mono-substituted with $COOR^4$, wherein R^4 is as defined in Claim 1); OR^4 (wherein R^4 is as defined in Claim 1 except for H); NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined in Claim 1); COR^9 (wherein R^9 is as defined in Claim 1 except for an OH group); $CHal$, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined in Claim 1); 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono-, or di-substituted with lower alkyl); and corresponding thereto quaternary salts of 1- R^3CH_2 -pyridinium -2, -3 or -4 (wherein R^3 is defined according to Claim 1);

provided that:

when R^1 is methyl, then Y is other than (E)-propenyl-1 in the case of cis-(-)-isomer, or than (E)-2-phenylethenyl.

16. The compounds according to Claim 14 which are 5-(α -substituted alkanoyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.

2. 2. 2:



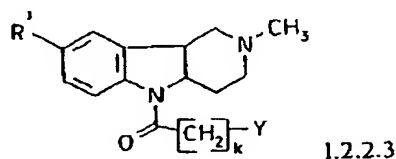
wherein

I.2.2.1

R^1 is as defined in Claim 1;

Y is as defined in Claim 2.

17. The compounds according to Claim 14 which are 5-(ω -substituted alkanoyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.2.2.3:



I.2.2.3

wherein

R^1 is as defined in Claim 1;

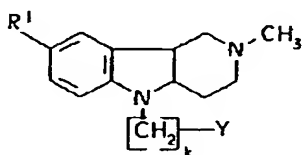
Y is as defined in Claim 2.

k denotes an integer from 1 to 4;

provided that:

when R^1 is H, then Y is other than: H, N,N-diethylamino or N-piperidino groups when $k = 1$; than N-morpholino group when $k = 1$ or 2; and than chloro when $k = 1, 2$ or 4;
and when R^1 is methyl and $k = 1$, then Y is other than H.

18. The compounds according to Claim 3 which are 5-(ω -substituted alkyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido(4,3-b)indoles of the general formula I.2.3:



I.2.3

wherein

R^1 is as defined in Claim 1;

k denotes an integer from 0 to 4;

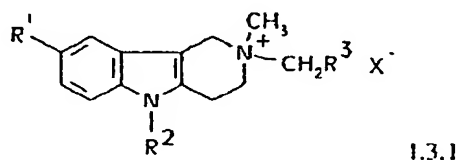
Y is selected from the group consisting of H; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, or β -mono-substituted with COOR^4 , wherein R^4 is as defined in Claim 1); CF_3 ; OR^4 (wherein R^4 is as defined in Claim 1); NR^5R^6 (wherein R^5 and R^6 are as defined in Claim 1);

provided that:

when R^1 is H, then Y is other than H (when $k = 1$ or 2) or phenyl (when $k = 1$);

and when R^1 is methyl, then Y is other than CF_3 (when $k = 1$);
and other than a dimethylamino group (when $k = 2$ or 3).

19. The compounds according to Claim 4 which are
quaternary salts of 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-
pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at
the position 2) of the general formula I.3.1:



wherein

R^1 , R^2 , R^3 and X are as defined in Claim 1;

provided that :

when each of R^1 and R^2 is H, and X is iodo, then R^3 is other
than H, methyl, ethyl or propyl;

when each of R^1 and R^2 is H, and X is methylsulfate, then R^3
is other than benzyl;

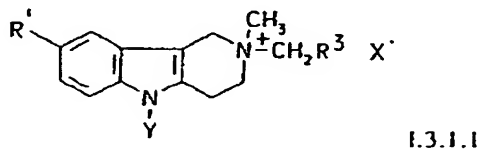
when R^1 is H, R^2 is methyl, and X is iodo, then R^3 is other
than H;

when R^1 is methyl, R^2 is H, and X is iodo, then R^3 is other
than H or methyl;

when R^1 is H, R^2 is phenyl, and X is chloro, then R^3 is other
than H or benzyl;

when R^1 is H, R^3 is phenyl, and X is iodo, then R^2 is other than 3-(N,N,N-trimethylammonium)propyl iodide.

20. The compounds according to Claim 19 which are quaternary salts of 5-(un)substituted 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula I.3.1.1:



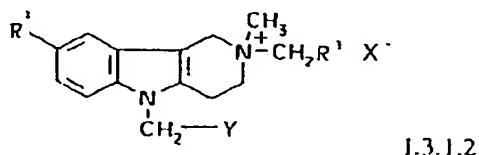
wherein

R^1 , R^3 and X are as defined in Claim 1;

Y is selected from the group consisting of H; cycloalkyl; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, or β -mono-substituted with $COOR^4$, wherein R^4 is as defined in Claim 1); alkylsulfonyl; arylsulfonyl; CN; COR^5 (wherein R^5 is as defined in Claim 1); 2-, 3- or 4-pyridyl (optionally mono-, or di-substituted with lower alkyl); and appropriate quaternary salts of 1- R^3CH_2 -pyridinium-2, -3 or -4 (wherein R^3 is as defined above); provided that when R^1 and Y each is H, and X is chloro, then R^3 is other than phenyl;

when R¹ and Y each is H, and X is iodo, then R¹ is other than methyl.

21. The compounds according to Claim 19 which are quaternary salts of 5-(substituted methyl)-2-methyl-2-R¹CH₂-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula 1.3.1.2:



wherein

R¹, R² and X are as defined in Claim 1;

Y is selected from the group consisting of H, cycloalkyl; ethenyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, β -mono-substituted with COOR⁴, wherein R⁴ is as defined in Claim 1); CN; CHal, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); alkylsulfonyl; arylsulfonyl; aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined in Claim 1); OR⁴ (wherein R⁴ is as defined in Claim 1); COR³ (wherein R³ is as defined in Claim 1); 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl) and corresponding thereto quaternary salts 1-R³CH₂-pyridinium-2, -3 or -4 (wherein R³ is as defined in Claim 1);

provided that:

when R^1 and R^2 each is H, and X is iodo, or R^1 is methyl, and

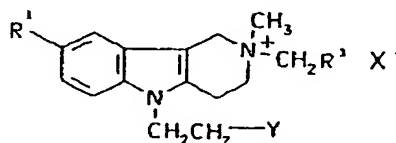
R^2 is H, and X is iodo, then Y is other than H;

and when R^1 and R^2 each is H, and X is methylsulfate, or R^1 is

H, R^2 is phenyl, and X is chloro, then Y is other than

phenyl.

22. The compounds according to Claim 19 which are quaternary salts of 5-(2-substituted ethyl)-2-methyl-2- R^3 CH₂-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula 1.3.1.3:



1.3.1.3

wherein

R^1 , R^2 and X are as defined above according to Claim 1;

Y is selected from the group consisting of CN, COOAlk;

2-, 3- or 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl) and corresponding thereto quaternary salts 1-

R^3 CH₂-pyridinium-2, -3 or -4 (wherein R^3 is as defined in

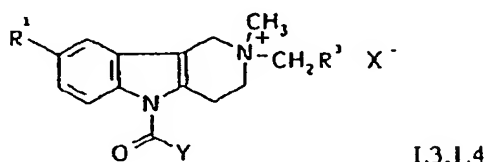
Claim 1);

provided that:

when R^1 and R^2 each is H, and X is iodo, then Y is other

than H.

23. The compounds according to Claim 19 which are quaternary salts of 5-acyl-2-methyl-2-R³CH₂-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of the general formula 1.3.1.4:



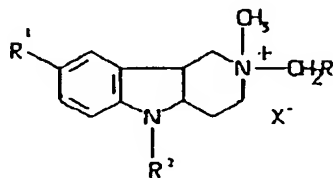
wherein

R¹, R³ and X are as defined in Claim 1;

Y is selected from the group consisting of cycloalkyl; ethynyl (optionally mono-, di- or tri-substituted with lower alkyl, mono-substituted with aryl, β-mono-substituted with COOR⁴ (wherein R⁴ is as defined in Claim 1); CHal, (wherein Hal is chloro, fluoro or bromo); aryl (optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents A defined in Claim 1); OR⁴ (wherein R⁴ is as defined in Claim 1 except for H); NR⁵R⁶ (wherein R⁵ and R⁶ are as defined in Claim 1 except for a phthalimido group); COR⁹ (wherein R⁹ is as defined in Claim 1 except for OH; 2-, 3- and 4-pyridyl (optionally mono- or di-substituted with lower alkyl and corresponding thereto 1-R³CH₂-quaternary salts (wherein R³ is as defined in Claim 1)).

24. The compounds according to Claim 4 which are quaternary salts of 5-substituted 2-methyl-2-R³CH₂-

2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at the position 2) of the general formula 1.3.2:

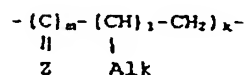


1.3.2

wherein

R^1 , R^2 and X are as defined in Claim 1;

R^2 is a group of the general formula:



wherein k , l , m and Y are as defined in Claim 4;

while:

- 1) Y has any of the above definitions only when $k + m \geq 2$ and $l = 0$;
- 2) when $k = l = 0$, $m = 1$, then Y is other than halogen, OH , CN , alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trialkyl ammonium, cycloalkyl ammonium, N -azinium or N -azolium;
- 3) $m = 0$ only when $k = l = 0$ and Y is alkylsulfonyl, arylsulfonyl or CN .

25. The compound according to Claim 5 which is 2-methyl-8-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride.

26. The compound according to Claim 6 which is 2,8-dimethyl-5-(2,4-dimethylbenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride.

27. The compound according to Claim 8 which is 2,8-dimethyl-5-(2-N-hexamethyleneiminoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride.

28. The compound according to Claim 11 which is 2,8-dimethyl-5-(2-carboxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride.

29. The compounds according to Claim 22 which are:

2,2-dimethyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide;

2,2,8-trimethyl-5-[2-(1,6-dimethyl-3-pyridinium)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indolium diiodide;

2-methyl-2-(4-bromophenacyl)-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium bromide;

2,8-dimethyl-2-phenacyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium bromide; or

2,2,8-trimethyl-5-(2-carboethoxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide.

30. The compound according to Claim 19 which is 2,2,8-trimethyl-5-(5-methyl-2-(2-N,N-dimethylaminoethyl)indolyl-3-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide.

31. The compound according to Claim 23 which is 2,2,8-trimethyl-5-(N-methylcarbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide.

32. The compounds according to Claim 13 which are:
cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(N-cyclohexylthiocarbamoyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;
cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(N-n-butylcarbamoyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indole; or
cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(N-phenylcarbamoyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indole.

33. The compounds according to Claim 15 which are:
cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(2-methylbenzoyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; or
cis-(±)-2,8-dimethyl-5-[(E)-2-butenoyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole.

34. The compounds according to Claim 16 which are:
cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(2-bromopropionyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; or

cis-(±)2,8-dimethyl-5-(2-(4-methyl-1-pyridinium)propionyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole bromide.

35. The compounds according to Claim 17 which are:

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-chloroacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride;

cis-±()-2,8-dimethyl-5-methoxyacetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(N-pyrrolidinoacetyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indole;

cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(4-methyl-1-pyridiniumacetyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole chloride; or

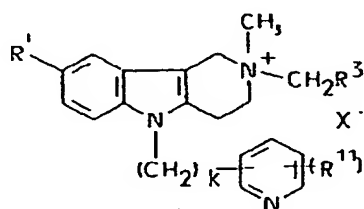
cis-(±)-2,8-dimethyl-5-(3-carboxypropionyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indole.

36. The compound according to Claim 18 which is cis-(±)-2-methyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole trihydrochloride.

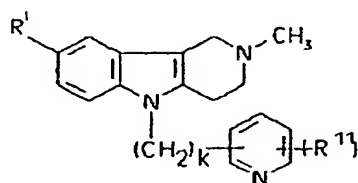
37. The compound according to Claim 24 which is cis-(±)-2,2,8-trimethyl-5-n-carbamoyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolium iodide.

38. A process for preparing selectively mono-quaternized quaternary salts of 5-(ω-pyridylalkyl)-2-methyl-2-R¹CH₂-

2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at the position 2) of the formula:



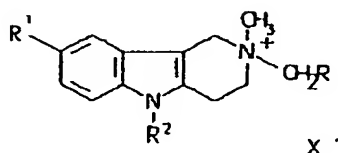
wherein R^1 , R^3 and X are as defined in Claim 19, R^{11} is lower alkyl, k is an integer from 1 to 4, t is 0, 1 or 2, characterized in that a compound of the formula



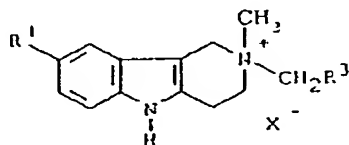
wherein R^1 , R^{11} , k and t defined above, is reacted with an equimolar amount of an alkylating reagent of the formula R^3CH_2X (wherein R^3 and X are as defined above according to Claim 1) in an inert solvent which dissolves the starting reagents, but does not dissolve the mono-quaternized salt to be formed (such as hexan, benzene, ether and the like), and the process is carried at a room temperature.

39. A process for preparing quaternary salts of 5-substituted 2-methyl-2- R^3CH_2 -2,3,4,5-tetrahydro-1H-

pyrido[4,3-b]indoles (having the quaternized nitrogen atom at the position 2) of formula 1.3.1:



wherein R¹, R³ and X are as defined in Claim 19, R² is - (CH₂)₂-CN, -(CH₂)₂-COOAlk, -CONHR³ (wherein R³ is alkyl, cycloalkyl or aryl), or COR¹² is alkyl or an alkoxy group), characterized in that a compound of the formula:



wherein R¹ and R³ and X are as defined above, is reacted with an electrophilic reagent selected, respectively, from an activated olefin of the formula CH₂=CH-Y (wherein Y is CN or COOAlk), acid halide or acid anhydride, in the presence of a non-nucleophilic base.

40. The process according to Claim 39, characterized in that, when R² is -(CH₂)₂-CN or -(CH₂)₂-COOAlk, electrophilic alkylating reagent used is an activated olefin of the formula CH₂=CH-Y (wherein Y is CN or COOAlk), taken in excess, the

process is carried out in the presence, as non-nucleophilic base, of a highly-basic sterically hindered tertiary amine (such as ethyldiisopropyl amine, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine, DBU and the like), taken in an amount of 0.5-5 mol%, at a temperature in the range of from an ambient to the boiling point of the reaction mixture.

41. The process according to Claim 39, characterized in that R^2 is $CONHR^5$, the electrophilic acylating reagent used isocyanate of the formula $R^5-N=C=O$ (wherein R^5 is as defined in Claim 39) taken in excess, and process is carried out in the presence of non-nucleophilic base which is a sterically hindered tertiary amine (such as ethyl diisopropyl amine, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine, DBU and the like), taken in an amount of 0.5-5 mol%, at a temperature in the range of from an ambient to the boiling point of the reaction mixture.

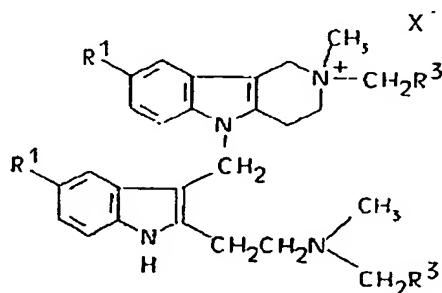
42. The process according to Claim 39, characterized in that R^2 is COR^{12} (wherein R^{12} is an alkyl or alkoxy group), the electrophilic reagent used is acid halide or acid anhydride of the formula $R^{12}COX'$ (wherein R^{12} is as defined above, X' is halogen or $R^{12}COO$ group), while the non-nucleophilic base is used in equimolar amount.

43. The process according to Claim 42, characterized in that the non-nucleophilic base is used is highly tertiary

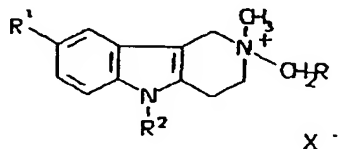
amine (such triethyl amine, ethyl diisopropyl amine, DBU and the like), the process is carried out at a temperature in the range of from an ambient one to the boiling point of the reaction mixture.

44. The process according to Claim 42, characterized in that electrophilic reagent used is an anhydride of a carboxylic acid of the formula $(R^{12}CO)_2O$ (wherein R^{12} is alkyl), taken in excess, and the non-nucleophilic base used is an alkali metal (e.g., sodium or potassium) salt of corresponding carboxylic acid, or alkali metal (e.g., sodium or potassium) carbonate, and process is carried out at a temperature in the range of from 50°C to the boiling point of the reaction mixture.

45. A process for preparing quaternary salts of 2-methyl-2- R^3 -CH₂-8- R^1 -5-(5- R^1 -2- R^3 CH₂NMe-(CH₂)₂-indolyl-3-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles of formula 1.3.1.2:



wherein R^1 , R^2 and X are as defined in Claim 19,
characterized in that a compound of the formula:



wherein R^1 , R^2 and X are as defined above, is reacted with
non-nucleophilic base in polar solvents on heating.

46. The process according to Claim 45, characterized in
that the non-nucleophilic base used is highly-basic
sterically hindered tertiary amine (such as ethyl diisopropyl
amine, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine, DBU and the like) in an
amount of 0.5 molar equivalent.

47. The process according to Claim 45, characterized in
that the process is carried out in polar solvents such as
pyridine, DMFA, HMPTA, and the like.

48. The process according to Claim 47, characterized in
that the process is carried out in pyridine.

49. The process according to Claim 45, characterized in that the process is carried out at a temperature of from 50°C to 150°C, or at the boiling point of the reaction mixture.

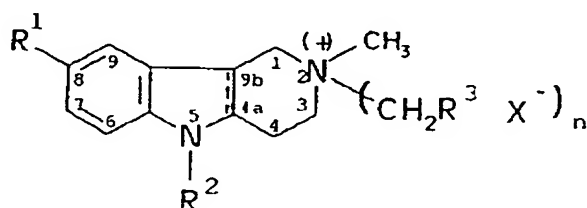
50. A method of treatment of diseases which pathogenesis mechanism includes glutamatergic neuromediator system, which method comprises an administration to a patient a therapeutically effective amount of a compounds which is NMDA antagonist, characterized in that the NMDA antagonist used is a compound of formula I according to Claim 1 or salts thereof with pharmacologically acceptable acids.

51. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of an active agent and one or more pharmaceutically acceptable auxiliary additives, characterized in that the active agent used represents a ~~compound of formula I, characterized according to Claim 1, or~~ salt thereof with pharmaceutically acceptable acids.

1. Abstract

ABSTRACTS

Novel substituted 2,3,4,5-tetrahydro- and 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles are described, quaternary derivatives thereof having the quaternized nitrogen atom at the position 2, and salts thereof with pharmaceutically acceptable acids, of formula (I):



Processes are described as well for preparing and for use thereof, and pharmaceutical compositions.

Said compounds possess anti-NMDA activity and may be useful in treatment of disease connected with disorders in glutamatergic mediator system, among which are chronic neurodegenerative diseases, for example Alzheimer's disease, brain ischemia, epilepsy, schizophrenia, and others.

2. Representative Drawing

None